Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friedrich

Zur Frage der allergischen ARZNEIMITTELINTOLERANZ unter besonderer Berücksichtigung des Wertes von Hauttesten

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereiches
Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Gerd Reinhard Pfirrmann
aus Greifswald

1972

Marburg 1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534913_0010

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friedrich

Zur Frage der allergischen ARZNEIMITTELINTOLERANZ unter besonderer Berücksichtigung des Wertes von Hauttesten

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereiches
Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Gerd Reinhard Pfirrmann
aus Greifswald

Marburg 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 29.II.72

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. med. Oeper
Referent: Prof. Dr. H. C. Friederich
Correferent: Prof. Dr. Dr. H. Heuser

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung und Problemstellung	5
II.A	Indikation zur Allergenanalyse bei Arzneimittelintoleranz, Methodik allergologischer Hautteste	6
	1. Anamnese	6
	2. Karenz- und Expositionstest	6
	3. Hautteste	
	a) epicutan	7
	b) cutan-vasculär	9
	α) Scratch-	9
	β) Prick- u.	9
	γ) Intracutan-Test	11
B	Ausgangspunkte der Fehlinterpretation von Hauttest-Ergebnissen	13
	1. Toxische Reaktion - allergische Reaktion	13
	2. Parallergische Reaktion	15
	3. Die Dauer von Sensibilisierungen	15
	4. Latenzzeit der Überempfindlichkeit	16
	5. Idiodisposition (Konstitution)	17
	6. Eintrittspforte der Allergene	18
	7. Das "Schockorgan"	19
	8. Hapten-Natur der Allergene	19
	9. Mono- und Polyvalenz	2o
	1o. Der Einfluß maßgeblicher Faktoren auf den Reaktionserfolg	22
C	Arzneimittel als Allergene	25
	1. Antibiotika und Chemotherapeutika	26
	Penicilline	26
	Tetracycline	32
	Streptomycin	32
	Neomycin-Gruppe	33
	Sulfonamide	35
	2. Organpräparate	36
	Sera	36
	Insulin	37
	Cortisol und ACTH	38
	3. Lokalanaesthetika	38
	Anilide	38
	Anaesthetika der Para-Gruppe	4o

4. Andere zur Para-Gruppe zählende Stoffe 42
PAS 42
Chloramphenicol 42
5. Analgetika 43
Acetylsalicylsäure 43
Aminophenazon-Derivate 43
Codein 44
6. Hypnotika 45
Barbiturate 45
7. Jod und jodhaltige Verbindungen 45
8. Sonstige Medikamente 46
D Eigene Untersuchungen 5o
Methodik der Auszählung 5o
Verwendete Statistikformeln 52
Untersuchungsergebnisse 53
1. Geschlechtabhängigkeit der Testergebnisse 54
2. Altersabhängigkeit " " 56
3. Vergleich der Testmodi 58
4. Abhängigkeit der Ergebnisse einzelner Testmethoden vom Alter der Probanden 6o
5. Aufgliederung der Ergebnisse nach Medikament und Testart 61
6. Verteilung der Teste auf Diagnosefälle 65
7. Anteil der r.pos./pos. Reaktionen bei plurivalent allergischen Patienten 66
8. r.pos./pos. Reaktionen bei Testen mit Kombinationspräparaten 66
Zusammenfassung der Ergebnisse 66
III. Überblick über weitere klinische Verfahren und Möglichkeiten von in-vitro-Methoden zur Diagnose von Arzneimittel-Allergien 68

Literaturverzeichnis 73

I. Einleitung und Problemstellung

"Unter den Substanzen mit starken pharmakologischen Wirkungen ist so gut wie keine, die nicht auch unerwünschte Nebenwirkungen haben könnte" (KUSCHINSKY / LÜLLMANN). In großer Mehrzahl wird bei den Patienten eine Arzneimittelintoleranz ausgelöst durch eine individuelle Überdosierung des betreffenden Medikamentes (toxische Reaktion), oder es läuft eine von der Dosis eher unabhängige Antigen - Antikörper - Reaktion ab (allergische Reaktion). Die Hautprobe soll zur Klärung des möglichen Antigen-Charakters eines vermutlich für die Auslösung der allergischen Reaktion verantwortlichen Medikamentes beitragen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob einer cutanen Prüfung von Medikamenten überhaupt, und wenn ja, unter welchen Voraussetzungen ein Wert für die ätiologische Klärung der allergischen Manifestation zuzubilligen ist.

Die Untersuchungen erfolgten anhand von Hauttest - Protokollen der Jahre 1963 - 67. Es wurden in diesem Zeitraum rund 690 Patienten mit der Verdachtsdiagnose "Arzneimittel - Intoleranz" zusammen 2700 Hauttesten unterzogen.

II. A Indikation zur Allergenanalyse bei Arzneimittelintoleranz, Methodik allergologischer Hautteste.

Der Verdacht auf eine a r z n e i m i t t e l b e d i n g t e Allergie stützt sich auf die Aetiologie und Pathogenese der Erkrankung:

1. A n a m n e s e .

In der klinisch - allergologischen Praxis kommt der Anamnese eine Schlüsselstellung zu (GRONEMEYER). Es vermögen erfahrene Allergologen allein schon aus den Angaben der Anamnese und über die Expositionsabhängigkeit weitreichende Feststellungen über Pathogenese und Aetiologie (WERNER) zu treffen, die im günstigen Fall die Diagnose in sich schließen (FUCHS) und differenziertere Untersuchungen überflüssig machen.

Ist die Anamnese unergiebig oder enthält sie nur unzureichende Angaben für die Auklärung der Allergenität des in Frage kommenden Medikamentes, sind auch andere Möglichkeiten der Allergenanalyse zu prüfen.

Eine gezielte allergologische Untersuchung hängt somit auch von der Zuverlässigkeit und dem Intellekt der Probanden hinsichtlich ihrer anamnestischen Angaben ab. Dieser Zusammenhang unterstreicht die außerordentliche Wichtigkeit der Anamnese, die zu jeder Untersuchungsmethode - also auch zu den Hautproben samt Modifikationen - gehört.

Außer einer subtilen Eigenanamnese ist eine allergologisch ausgerichtete Familienanamnese mit dem Ziel "detaillierter Angaben über eine individuelle Expositionsabhängigkeit und über entsprechende Expositionsmöglichkeiten" zu erheben (WERNER).

2. E x p o s i t i o n und K a r e n z .

Wiederholtes Einnehmen und Absetzen eines Medikamentes durch den Patienten im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen sind anamnestisch wichtige Anhaltspunkte, die auch als kontrollierte klinische Prüfung genutzt werden. Während die Elimination des Arzneimittels für mindestens zwei Wochen ("Heilmethode, ERDMANN) sowie eine Reexposition unter entsprechenden klinischen Kautelen nach RAJKA für

zuverlässig erhalten werden, mißt ZELGER dieser "noch verläßlichsten Nachweismethode" aber auch nur einen gewissen Wert zu. Dabei muß die erneute Anwendung des verdächtigten Arzneimittels in derselben Weise erfolgen wie dies ursprünglich in den Organismus gelangte (RAJKA, KÄMMERER u. MICHEL). Ein negatives Ergebnis schließt das getestete Medikament nicht sicher als Allergen aus, so daß nur ein positiver Expositionstest verwertbar ist. (GRONEMEYER).

RAJKA weist auf die Gefahr einer u.U. das Leben gefährdenden Herzreaktion durch die Reexposition hin. Deshalb sei die erneute Anwendung des verdächtigten Mittels nur dann erlaubt, wenn keine andere Möglichkeit besteht, den Zusammenhang zwischen den Symptomen und dem angewandten Mittel herzustellen. Der Expositionstest - und das sei nochmals ausdrücklich betont - hat dann unter strengsten klinischen Kautelen mit einer weitaus subklinischen Dosis des verdächtigten Medikamentes zu geschehn.

3. a Der E p i c u t a n - T e s t , von JADASSOHN angegeben und von BLOCH weiter ausgebaut, gehört als technisch einfache Methode zu den wichtigsten Hilfsmitteln bei der Aufklärung epidermaler Sensibilisierungen (BRAUN).

Es handelt sich um einen örtlich und zeitlich begrenzten Expositionsversuch (funktionelle Hautprüfung, SCHIMPF) unter besonderen Bedingungen. Sie sind dadurch gegeben, daß die zu testende Substanz an der Rückenhaut oder der Haut der Oberarme unter Abschluß (Zellophan und Pflaster) und bei leichtem Druck (Pflaster) appliziert wird (BANDMANN / DOHN). Im allgemeinen soll eine Reinigung, Entfettung bzw. Desinfektion des Testareals vor Anlegen des Testpflasters wegen der damit verbundenen Änderung der Oberflächenverhältnisse der Epidermis, die eventuell zur Auslösung "falsch positiver" oder "falsch negativer" Reaktionen führen können, nicht vorgenommen werden (s. auch b. BRAUN).

Nach einer Kontaktzeit der Testsubstanzen mit der Oberhaut von 24 Stunden erfolgt nach Entfernung des Pflasters die erste Ablesung, an die sich nach 48, 72 und ggf. 96 Stunden wiederholte Ablesungen anschließen müssen, da erfahrungsgemäß die

Epicutan-Teste auch noch nach diesem langen Zeitraum - und länger - positive Reaktionen im Sinne einer epidermalen Sensibilisierung vom Ekzemtyp aufweisen können. Weitere Ablesungen empfehlen sich also bei am 2. Tag schwach positiv gewordenen Tests oder nach negativen Reaktionen,die der Vorgeschichte nach positiv hätten ausfallen müssen (BRAUN, EBERHARTINGER, SPIER). Manche Autoren verwerten ausschließlich die 48-Stunden-Reaktionen (KRESBACH et al.). In dieser Zeit ist alles zu vermeiden,was einen wesentlichen zusätzlichen Reiz auf das Testareal ausübt, denn Testreaktionen können dadurch verstärkt werden (BRAUN).

Die Auswahl der Testsubstanzen erfolgt im allgemeinen nach folgenden Gesichtspunkten: a) Geprüft wird eine S t a n d a r d-Testreihe, die eine Anzahl erfahrungsgemäß häufig zur Sensibilisierung führende Substanzen in nicht hauttoxischer Konzentration enthält. Diese Standardtestreihen variieren in ihrer Zusammenstzung leicht von Prüfer zu Prüfer bzw. von Klinik zu Klinik z.B. wegen unterschiedlicher Einzugsgebiete. b) Getestet werden die aufgrund der Vorgeschichte hinsichtlich einer Sensibilisierung verdächtigten Kontaktallergene. c) Meist werden zur Orientierung die Standardtestreihe u n d g l e i c h z e i t i g die als Allergene vermuteten Kontaktstoffe geprüft, die sich einzeln oft als unzureichend erweisen (BRAUN).

Ziel der Epicutanprobe ist es, durch jeweils eine bekannte Substanz ein auf das Testareal begrenztes Kontaktekzem zu reproduzieren. Daraus ergibt sich der morphologische Befund eines positiven Tests mit allen klinischen und histologischen Merkmalen eines Ekzems: Primäre Rötung und Infiltration mit und ohne Knötchenbildung, Bläschenbildung und schließlich nässende Ekzematisation,sowie der folgenden Abheilung mit Krustenbildung,Schuppung, Lichenifikation, Hyperpigmentation (BRAUN). Die Stärke der Reaktion ist unterschiedlich und hängt vom Grad der Sensibilisierung und der Reaktionsfähigkeit der Epidermis ab (BRAUN).

Daß Epicutanproben nur bei Vorliegen eines Ekzems zur Anwendung kommen (URBACH / GOTTLIEB, BANDMANN), gilt nicht ohne Einschränkung. Tatsächlich kann die Epicutanprobe bei "allen klinischen Formen der allergischen Reaktion - nicht etwa nur solchen der Haut - zur Allergenanalyse verwendet werden" (HANSEN) und kann folglich auch als cutane gezielte Expositionsprobe gelten (WERNER). Sogar der Fall eines anaphylaktischen Schocks

bei der Epicutantestung wird erwähnt (LÜCKERATH / STEIGLEDER) oder jedenfalls für möglich gehalten)SYLLA). Des weiteren gibt es sichere Fälle von urticariellen Penicillinreaktionen mit positiven Epicutantesten (BREHM). "In seltenen Fällen von thrombopenischer, eventuell auch ausschließlich vasculärer Purpura kommt es an der Stelle von Epicutanproben mit dem auslösenden Arzneimittel zu punktförmigen Hautblutungen. Die Reaktion beruht auf einer Kapillarschädigung durch das resorbierte Medikament und ist vom Kontaktekzem zu unterscheiden" (HOIGNé). Im umgekehrten Sinn findet man auch Kontaktsensibisisierungen, z.B. Neomycinallergie, bei denen positive Intracutanproben erzielt werden können (EPSTEIN).

3) b C u t a n - v a s c u l ä r e Teste (Scratch-, Prick- und Intracutan - Test haben ihr Reaktionssubstrat im Gefäßnetz der Cutis (Corium) und werde folglich in den Fällen eingesetzt, in welchen sich die Antigen - Antikörper - Reaktion vorwiegend im Bereich des subpapillären Gefäßplexus abspielt.

α) Als ersten beschrieb BLACKLEY 1873 zunächst den S c r a t ch Test. Bei diesem "Kratz - Test" wird mit einer Impflanzette eine o,5 cm lange Scarifizierung der Epidermis vorgenommen, ohne daß hierbei Blutpunkte auftreten. Bevorzugtes Testgebiet ist die Beugeseite des Unterarms. Die meist ungleich groß gesetzten Läsionen bedingen unterschiedliche Resorptionsmengen für die Allergen, zumal bei dünner Haut Blutaustritte stören können (RUPPERT).

β) Gleichmäßigere Applikationsmengen von Allergenen ermöglicht der von LEWIS und GRANT ("The Heart"), 1926) eingeführte Stich- oder Prick-Test. Das methodische Prinzip besteht darin, daß an der Beugeseite des Unterarmes der Testextrakt mit einem Glas- oder Kunststoffstäbchen aufgebracht und anschließend mit dem sog. Prickinstrument, einer kleinen Lanzette, oder mit einem Haemostilett durch den Tropfen hindurchgestochen, und die Epidermis so durchbohrt wird, daß dabei möglichst keine Blutung entsteht. Auf diese Weise kommt ein direkter Kontakt zwischen der allergenhaltigen Lösung und der gefäßführenden Schicht des Coriums zustande,so daß im Falle einer Sensibilisierung des Organismus gegenüber dem getesteten Agens die Voraussetzung für eine cutan - vasculäre Reaktion

gegeben ist (GEISSLER).

"Beim modifizierten Prick-Test wird die Lanzette durch den Tropfen hindurch im flachen Winkel in die Haut eingeführt und dann etwas angehoben. Dabei kann unter der Lanzettenspitze eine etwas größere Menge der Allergenlösung in die Haut eindringen als das beim senkrecht geführten einfachen Prick-Test möglich ist" (RUPPERT). Man nimmt aber gleichzeitig in Kauf, daß - wie beim Scratch-Test - die resorbierte Menge an Allergen sich von Test zu Test stark unterscheiden kann.

Die Mindesteinwirkungszeit der überstehenden Allergenlösung beträgt fünf Minuten. Wegen der effektiv zugeführten Allergenmenge und der Art der Applikation kann der Prick-Test als ein abgeschwächter Intracutan-Test angesehen werden. Entsprechend bilden sich gleichartige Reaktionen aus (Lewis-Trias): Im positiven Fall imponiert eine zentrale Quaddel mit wechselnd breitem hochroten Hof (Reflexerythem) und Pseudopodien bei starken Reaktionen (RUPPERT). Hinsichtlich Erythemgröße und Quaddelgröße muß sich (nach 15 - 2o Minuten) eine deutliche Differenz zwischen den allergenhaltigen Lösungen und den Kontrollösungen ergeben (als Minimalvariante dient ein Test mit dem Lösungsmittel, als Maximalvariante dient ein Test mit Histamin 1:1ooo) (GEISSLER).

Scratch- oder Prick-Test werden bei der Suche nach Arzneimittelallergen (vor allem bei Penicillin) wegen der verminderten Gefahr einer allergischen Schockreaktion beim Probanden gern als Vorstufe zum anschließend zu besprechenden Intracutan-Test gebraucht. Die im Vergleich zum Prick-Test in etwa 1o bis 2o mal grössere effektive Allergenmenge beim Intracutan-Test (RUPPERT) bedingt eine 1oo mal grössere Empfindlichkeit des letztgenannten Verfahrens gegenüber dem Scratch-Test. Die Empfindlichkeitsabstufung Scratch-, Prick- und Intracutan-Test (GRONEMEYER, van der BIJL) differenziert URBACH: Er hält den Intracutan-Test wie ERDMANN und auch SYLLA für häufig zu unspezifisch. Daher ist es ratsam, dem (im Vergleich zum Intracutan-Test) weitaus differenzierteren Scratch-Test nur dann einen Intracutan-Test folgen zu lassen, wenn Substanzen mit negativem Scratch-Test-Ergebnis aus klinischen Erwägungen trotzdem für die Sensibilisierung verantwortlich gemacht wer-

den müssen.

γ) Die 1908 gleichzeitig von MENDEL und MANTOUX als Tuberculinprobe angegebene I n t r a c u t a n - P r o b e (URBACH /COTTLIEB) wird im allgemeinen jetzt wie folgt durchgeführt: An der Beugeseite des Unterarmes "injiziert man jeweils o,1 ml der zu testenden allergenhaltigen Lösung intracutan, so daß eine ca. linsengroße Quaddel entsteht. Die einzelnen Injektionen werden dabei in einem Abstand von 4 - 5 cm angesetzt, um im Falle positiver Reaktionen deren gegenseitige Beeinflussung zu vermeiden" (GEISSLER). Ein Kontrolltest mit dem Lösungsmittel bzw. o,9 %iger NaCl-Lösung als Minimalvariante (Nullreaktion) und ein Histamintest (1:1o ooo) als Maximalvariante der Hautreaktivität laufen parallel.

Liegt nun eine Sensibilisierung, d.h. eine spezifische Antikörperbildung gegen das oder die Antigene vor, so bildet sich unter günstigen Bedingungen eine urticarielle Sofortreaktion, die sog. Frühreaktion, aus. Das Reaktionsmaximum liegt nach 2o - 3o Minuten vor: Es ist das bereits beim Prick-Test beschriebene Lewis-Trias als Zeichen der im Vordergrund stehenden erhöhten Gefäßpermeabilität (STÜTTGEN).

Die Testreaktionen vom Soforttyp klingen in 1 - 2 Stunden völlig ab. Allerdings kann bei Verwendung eines stark überschwelligen Antigenkonzentrats bzw. bei hoher Sensibilisierungsstufe (HANSEN) ein entzündlich gerötetes Infiltrat über 6 - 24 Stunden und länger bestehen bleiben ("verzögerte Reaktion") und, wenn auch selten, so doch einmal in Nekrose übergehen (als ausgeprägtes ARTHUS-Phaenomen). Der verzögerten Reaktion kommt nach GRONEMEYER eine diagnostische Bedeutung bei Prüfung mit exogenen, unbelebten (abakteriellen) Antigenen nicht zu, da bei diesem Verfahren ausschließlich die cutan-vasculäre Sensibilisierung nachgewiesen wird. - "Nach experimentellen Untersuchungen gilt ... für die Frühreaktion, daß ihre Gewebehyperergie ein noch feineres Reagens für die Sensibilisierung ist als der allgemeine anaphylaktische Schock oder haematogene Fragmente; Die Frühreaktion durch Injektion des Allergens in das Hautgewebe ist nämlich dann schon auszulösen, wenn bei Einspritzung desgleichen Allergens in die Blutbahn der Organismus noch nicht mit einem Schock oder Schockfragment re-

agiert (WERNER).

Nach Ablesen eines jeden Hauttestes wird mit Hilfe der anamnestischen Angaben, der jetzigen klinischen Symptomatik und dem weiteren Verlauf versucht, den positiven oder negativen Ausfall über die Klassifizierung "richtig" oder "falsch" schlüssig zu beurteilen. Folglich wird festgestellt, ob der Testfall

richtig positiv (1.), falsch positiv(2.)
richtig negativ (3.) oder falsch negativ(4.)

gewesen ist. - Fälle, bei denen ein Einklang zwischen Ableseergebnis des Tests, Anamnese, klinischer Symptomatik und Verlauf nicht gefunden wurde, können nicht wie o.a. klassifiziert werden, sondern müssen als

positives (5.) oder negatives (6.)

Ergebnis ohne Bewertung geführt werden.

Wie wichtig die Unterscheidung der Bezeichnungen ist geht aus der Beurteilung bzw. der Feststellung der A k t u a l i t ä t des hautreaktiven Allergens für die jeweils vorliegende allergische Manifestation des Probanden hervor.

"Was die prinzipielle Beurteilung p o s i t i v e r Cutanproben anbetrifft, so ist dabei stets zu berücksichtigen, daß ein durch sie erstellter positiver Antikörpernachweis nicht gleichbedeutend mit der Aktualität des klinischen Krankheitsbildes ist. Denn positive Hautreaktionen repräsentieren nach RACKEMAN stets ein "zusammengesetztes Bild" sowohl vergangener wie gegenwärtiger wie auch zukünftiger Überempfindlichkeiten. Demnach liegt für die bereits erloschen wie auch für die klinisch noch unterschwelligen Sensibilisierungen ein Zustand vor, der von SALÉN und JUHLIEN-DANFELT als "latente Allergie", besser und prägnanter von TUFT als "non clinical allergy" bezeichnet worden ist" (GRONEMEYER).

In einem Teil der Fälle dürfte sich die Frage der Aktualität allein schon aus der Übereinstimmung mit der Anmnese und ggf. einer frühzeitig durch den Patienten vorgenommenen Reexposition klären lassen (s.o. unter II.A2). In anderen Fällen ist eine Wiederholung des Tests zu einem späteren Zeitpunkt notwendig, um falsch positive Tests möglichst auszuschließen.

Im Falle von Inhalationsallergenen kann zur Aktualitätsprüfung ein "inhalativer Antigen - Pneumometrie - Test" (GRONEMEYER) angeschlossen werden.

II. B Ausgangspunkte der Fehlinterpretation von Hauttest - Ergebnissen.

Wie stichhaltig ist das Ergebnis einer Hautprobe? GRONEMEYER und sinngemäß auch FUCHS bezeichnen sie "auch heute noch als das Fundament unserer derzeitigen Allergendiagnostik", um dann jedoch einschränkend fortzufahren, daß die Ausführung wie auch die Bewertung einem ständigen Wechsel unterworfen und keineswegs einheitlich sei.

Weshalb streben die diesbezüglichen Urteile und Erfahrungen auseinander? Die diagnostische Hilfestellung eines Hautests beruht darauf, daß man versucht, an der Haut durch den Kontakt einer kleinen Substanzmenge, die möglicherweise ein Allergen für den sensibilisierten Organismus darstellt, eine lokal begrenzte Reaktion zu erzeugen, um daraus auf die Reaktionseinstellung des Organismus bezüglich dieses geprüften Agens schließen zu können (SPRENG). Die Drei - Stufen - Entwicklung

1. Sensibilisierung durch das Allergen
2. Umstimmungsreaktion mit Antikörperbildung und
3. die allergische Manifestation als Zeichen der Hyperergie,

die durch einen provokatorischen Test jederzeit aufgedeckt werden kann, reicht als Denkschema nur in einfachst gelagerten Fällen aus.

Die Tatsache, daß neben allergischen Vorgängen, die nach DOERR (1925) auf einer Antigen - Antikörper - Reaktion basieren, toxische Einflüsse mitspielen, überwiegen, oder sogar allein verantwortlich sein können, - ohne sich klinisch deutlich gegen allergisches Geschehen abzugrenzen - , eröffnet die Reihe der Möglichkeiten zur Fehlinterpretation der Hautteste.

1. Die t o x i s c h e Reaktion ist eine nichtallergische Pathergie (ROESSLE); dazu gehören "Überempfindlichkeiten, denen keine Antigen - Antikörper - Reaktion zugrunde liegt, z.B.

Empfindlichkeit gegen ungewöhnlich kleine Giftdosen wie Morphin, Alkohol, Chloroform, Nikotin u.a.; ebenso Empfindlichkeiten gegenüber aktinischen, thermischen, mechanischen und chemischen Agentien, sofern ihre allergische Genese nicht erwiesen ist (URBACH / GOTTLIEB). Die Entscheidung über den toxischen oder allergischen Charakter einer Reaktion von der vermutlich auslösenden Substanz her zu treffen, ist nicht angängig, da ja jede Substanz wenigstens grundsätzlich sowohl allergisch (SYLLA, RAJKA) wie auch toxisch (SHERMAN) zu schädigen vermag. Den reaktionsablauf bestimmt dabei weitgehend deren Wirkungsintensität auf den Organismus (Konzentration, Einwirkungsdauer und Toxicität bzw. allergene Potenz). Die Schwierigkeit der Diagnosestellung erklärt sich dadurch, daß nicht nur die Diagnose einer Krankheitsform, sondern die der Pathogenese RAJKA) und die der Aetiologie (WERNER) erforderlich ist. Das Symptom selbst trägt nicht die Signatur seiner Entstehung (HANSEN).

Eine Arzneimittel-allergische Überempfindlichkeitsreaktion löst bei dem betroffenen Patienten bereits in einer üblicherweise unschädlichen Dosis hyperergische Reaktionen aus. Diese unterscheiden sich vom toxischen Geschehen insofern als beim letzteren eine Übersteigerung der normalen Wirkung des Medikamentes imponiert (TUFT). Die medikamentöse Allergie jedoch weist keine unmittelbare Beziehung zur Pharmakodynamik des auslösenden Stoffes auf (FINDEISEN). Eine solche These imponiert zwar durch ihre klare Stellungnahme, spiegelt sich jedoch im pathologischen und klinischen Bereich weit weniger deutlich. Wenngleich gewisse Faustregeln zur Abgrenzung der toxischen gegen die allergische Reaktion bestehen, ist eine säuberliche Trennung der Begriffe am Patienten oftmals nicht leicht (SHERMAN).

Im allgemeinen sind toxische Reaktionen häufiger stärker positiv ausgeprägt als allergische, begrenzen sich mehr auf das Testareal, während starke allergische Reaktionen sich eher über den Testbereich hinaus ausdehnen, und hängen in ihrer Stärke mehr als allergische Vorgänge von Konzentration, Menge und Einwirkungsdauer des Medikamentes ab (BRAUN).

Lassen sich allergische und toxische Reaktionen morphologisch differenzieren? Nach RAJKA sind sie auf rein morphologischer Grundlage schwer, beinahe unmöglich zu unterscheiden. LETTERER formuliert noch schärfer, indem er die Frage, ob die Abwandlung der Orthomorphe der Ursache eines krankhaften Zustandes äquivalent sein kann, als "generelle Unmöglichkeit" bezeich-

net. Denn, so argumentiert LETTERER als Morphopathologe, der ungeheuer großen Zahl von Ursachenqualitäten stehen eher primitive, eng begrenzte Reaktionsmöglichkeiten des Organismus (Gewebszellen: Anabiosen und Katabiosen; Grundsubstanzen und Fasern: Lockerung und Festigung ihrer physikalischen Eigenschaften; Endstrombahn: Aktivierung oder Störung ihrer Funktion = geänderte Diapedese) durchaus umgekehrt proportional gegenüber. Bestärkt durch die Erkenntnisse Gustav RICKERs, daß weniger die Qualität des Reizes als vielmehr dessen Q u a n t i t ä t und D a u e r den Reizerfolg charakterisieren, führt dies zu der Vorstellung, daß die toxische und allergische Reaktion eben am ehesten im Hinblick auf die Reizstärke und nicht auf die Reizqualität hin unterschieden werden kann (LETTERER).

Die letztgenannten Anhaltspunkte erkennt MIESCHER als wichtig an, entscheidend für ihn als Kliniker sind jedoch stets die f u n k t i o n e l l e n Kriterien. Gleichsinnig äußert sich SHERMAN, wenn er Zweifel an der "immunologic evidence" hegt: Häufiger gebe der Verlauf Aufschluß über den allergischen oder toxischen Charakter einer Reaktion.

2. Eine Allergie kann außer durch eine toxische auch durch eine p a r a l l e r g i s c h e Reaktion vorgetäuscht werden. MORO und KELLER verstehen unter Parallergie einen Zustand des spezifisch veränderten Organismus, in welchem dieser abgesehen vom primären Allergen noch zusätzlich auf andere - vom primären Allergen verschiedenen - belebte oder unbelebte Stoffe zumeist in Form einer gesteigerten Entzündungsbereitschaft reagiert. Die Autoren haben beispielsweise positive Tuberculinreaktionen nach gleichzeitiger Pockenschtzimpfung bei vorher eindeutig gegen Tuberculin nicht hautreaktiven, gesunden Kindern beobachten können. Im günstigen Fall verschwinden die parallergischen Reaktionen wieder, obwohl die spezifische Sensibilisierung bestehen bleibt (K. JAFFé zit. nach SPRENG) und sich über Jahre hin erhalten kann (URBACH / GOTTLIEB).

3. Die letzte Bemerkung weist darauf hin, daß das Ergebnis einer Hautprobe auch abhängig von dem zeitlichen Abstand der Sensibilisierung ist, denn die D a u e r einer Arzneimittelallergie variiert stark (SHERMAN). Ähnlich wird dies von ZELGER formuliert: "Die Bestandsdauer einer Allergie wechselt von Fall zu Fall. Manchmal bleibt sie über viele Monate und Jahre bestehen

dann wieder verschwindet sie sehr bald, und eine zweite Exposition wird schon nach kurzer Zeit der Karenz wieder vetragen." Es gibt sogar Fälle, bei denen sich während der weitergeführten Medikation die klinische Manifestation zurückbildet. In Analogie hierzu kann man bei einer epidermalen Sensibilisierung die Möglichkeit eines "hardening", d.h. eine Abheilung im Sinne einer möglichen Desensibilisierung (lokal) trotz weiteren Kontakts beobachten (EBERHARTINGER). Gründe für dieses verschiedene Verhalten kennt man noch nicht (ZELGER).

Schon vor dem gänzlichen Verschwinden einer Allergie wird die Hautprobe mit dem entsprechenden Allergen möglicherweise negativ ausfallen. TUFT hält jedoch während des von ihm als "non clinical allergy" bezeichneten Zustandes auch das Gegenteil für möglich. Am zuverlässigsten wird z.B. bei Penicillin ein Test gehalten, der zwischen 1 - 3 Monaten nach dem fraglichen allergischen Geschehen durchgeführt wurde (de WECK). WERNER fordert generell für das fraglich allergisch erkrankte Schockorgan 6 Tage subjektive und klinische Beschwerde- und Symptomfreiheit. Ebenso erscheinungsfrei muß die Haut des Kranken bei ekzematösen Veränderungen sein, da bei einer zu frühen Testung möglicherweise eine polyvalente Allergie vorgetäuscht wird (BANDMANN / DOHN). Die Erklärung gaben CARRIÉ und WÄHMANN: Während eines Ekzemschubes ist bei ca. 75 % der Ekzemkranken die Hautempfindlichkeit unspezifisch gesteigert. Auch ein Test auf gerade abgeheilter Ekzemhaut fällt möglicherweise falsch positiv aus (BRAUN).In Fällen der auf umschriebener Hautstelle begrenzten Überempfindlichkeitsreaktion muß eine zellständig fixierte Antikörperbildung angenommen werden (KIMMIG).

Eine erworbene Kontaktsensibilisierung ist in Dauer und Verlauf äußerst variabel, sie besteht jedoch in jedem Fall länger als das Kontaktekzem selbst (SCHIMPF). Grundsätzlich muß damit gerechnet werden, daß eine einmal nachgewiesene Sensibilisierung - unabhängig vom Ausfall zwischenzeitlicher Tests - das ganze leben hindurch anhält (THIERS, ERDMANN).

4. Nicht nur die Dauer einer Arzneimittelallergie variiert, auch die L a t e n z z e i t verhält sich unterschiedlich.

Allerdings können auch diese Intervalle in ihrer Gesetzesmäßigkeit so charakteristisch sein, daß sie eine gewisse Diagnosehilfe darstellen. Unter dem Gesichtspunkt des zeitlichen Ablaufs bei der Entstehung von Arneimittel-Exanthemen können nach ZELGER drei Reaktionsformen unterschieden werden: 1. Die Sofortreaktion, 2. Die Reaktionen "des 9. Tages" und 3. die Spätreaktionen.

Bei den S o f o r t r e a k t i o n e n ist die Expositionszeit sehr kurz, sie beträgt nur Minuten oder einige Stunden. Gelegentlich kann eine allergische Sofortreaktion aber schon innerhalb weniger Sekunden manifest werden, so z.B. das Auftreten einer Urticaria während einer Biligrafininjektion. In diesen Fällen ist eine schon früher erworbene spezifische Sensibilisierung bereits vorhanden. Während man lange Zeit an eine angeborene "Idiosyncrasie" geglaubt hat, versucht man heute, dies durch Kreuz- und Gruppensensibilisierung zu erklären (ZELGER).

Bei den "R e a k t i o n e n d e s 9. T a g e s" handelt es sich um das klassiche Beispiel einer haematogenen Sensibilisierung. Die Sensibilisierungszeit, d.i. jenes zeitliche Intervall zwischen dem Beginn der Sensibilisierung und dem Auftreten des Schockfragmentes ... ist bei den Reaktionen des 9. Tages wahrscheinlich identisch mit der Expositionszeit und beträgt in der Regel 9 Tage, kann jedoch zwischen 6 und 12 Tagen schwanken" (ZELGER). Bestimmt wird die Variationsbreite von der individuellen Disposition und dem quantitativen Angebot des Allergens: Überdosierung ergibt eine Verkürzung, Unterdosierung eine verlängerte Sensibilisierungszeit. Sulfonamide, Penicillin und Salvarsan zeigen besonders charakteristische Reaktionen des 9. Tages.

"Bei den S p ä t r e a k t i o n e n ist die Expositionszeit durchwegs länger und beträgt mehrere Wochen, Monate, gelegentlich auch Jahre. Genetisch kann es sich sowohl um eine toxische als auch um eine allergische Reaktion handeln. Bei den toxischen Spätreaktionen liegt eine Arzneimittelkumulierung vor. Bei den allergischen Spätreaktionen muß man annehmen, daß ebenfalls eine toxische Komponente mitspielt, oder daß sich infolge einer Umstimmung die Disposition geändert hat" (ZELGER).

5. Der Einfluß der I d i o d i s p o s i t i o n eines Pati-

enten bei seiner allergischen Reaktion wird zunehmend höher bewertet. Aufgrund unseres heutigen Wissensstandes wird der Begriff der K o n s t i t i o n insbesondere hinsichtlich der Manifestation allergischer Vorgänge im Organismus als sicher angesehen, und Zusammenhänge mit einem genetisch abartigen Enzymmuster werden für möglich gehalten (MICHEL).

Während ZELGER die a n g e b o r e n e Disposition als seltenes Ereignis ansieht (sie kommt als hereditär bedingte allgemeine Arzneimittelempfindlichkeit vor - RAJKA), spricht er der e r w o r b e n e n eine desto größere Rolle zu: Z.B. sollen Arzneimittel-Exantheme durch chronische Infekte mit Fokus-Eigenschaften an Haut (Mykosen, Pyodermien, Ekzeme) und inneren Organen begünstigt werden. Disponierend seien auch Fremdserum-Injektionen, sowie funktionelle Zustände wie Menstruation, Gravidität, Sonnenbestrahlungen. Astheniker neigen mehr zu allergischen Erkrankungen als Pykniker, geistig Tätige mehr als Handwerker; Frauen werden häufiger von Migräne, Männer bevorzugt von Asthma bronchiale heimgesucht (SPRENG). Möglicherweise werden allergische Diathesen bzw. Reaktionen durch psychische Spannungen verstärkt. WERNER bemerkt dazu, daß allergische Hautreaktionen durch psychische Impulse verstärkt wie auch abgeschwächt werden können.

Leider sind prädisponierende Faktoren von seiten des Patienten (oder auch des Medikamentes) bisher weder durch adäquate Methoden der Arzneimittelprüfung noch anhand diagnostischer Maßnahmen am Krankenbett mit ausreichender Sicherheit erfaßbar (HARTL).

6. Wie das Hautorgan nur eines der verschiedenen Manifestationsmöglichkeiten einer Allergie - mit allerdings sehr augenfälliger klinischer Morphologie bei besonderer Reagibilität - darstellt, so kann die allergische Reaktion sich innerhalb dieses Teilabschnittes ausschließlich oder bevorzugt im epidermalen Bereich oder / und im cutan-vasculären Anteil abspielen (RAJKA). Es liegt nahe, Beziehungen zur E i n t r i t t s p f o r t e der Allergene zu knüpfen: Kontakt von außen führt eher zur epidermalen ekzematösen Erkrankung, haematogen herbeigeführte Stoffe (Eintrittsweg: Direkter Blutweg, Darm, Lunge) werden mehr vascular orientierte Symptome hervorrufen. Dem muß bei der Auswahl einer geeigneten Testmethode Rechnung getragen werden. Eine darüber hinausgehende Erwartung auf "organbegrenzte Schockfragmente

als Folge unmittelbaren Allergenkontakts" (HANSEN) wird nur selten entsprochen. Das von der Invasionswegen abgeleitete Prinzip der Organwahl, die von HANSEN aufgestellte "Kontaktregel" ist für die allergischen Arzneimittel-Reaktionen - abgesehen von derKontaktdermatitis - kaum von Bedeutung.

7. Trotz der relativen Seltenheit der streng organspezifischen Reaktion ist es doch manchmal statthaft, von einem "Schockorgan" zu sprechen (z.B. Migräne - Gehirngefäße). Da es nicht immer möglich ist (Gehirngefäße) oder zu gefährlich sein kann (z.B Tests bei inhalativ ausgelöster Penicillinallergie), am Schockorgan selber zu testen, sondern dies an der Haut geschieht, dürfen daraus resultierende Ergebnisse keinesfalls überbewertet werden (MICHEL).

8. Die in der Regel niedermolekularen Bestandteile von Medikamenten fungieren vielfach als Haptene, d.h. als sogenannte H a l b a n t i g e n e , die infolge eines fehlenden Proteincharakters nicht befähigt sind, den Körper zur Antigenproduktion zu induzieren. Erst nach Bindung an ein körpereigenes Eiweiß als "Schlepperstoff" stellen sie ein komplettes Antigen, ein Vollantigen dar, das von CHASE als abgeleitetes oder derivatives Allergen herausgestellt wurde. Von der Eintrittspforte der Substanz hängt es jeweils ab, ob die Eiweißkomponente im Hapten-Protein-Komplex von der Haut, Schleimhaut, Blut, Darm, Lunge usw. stammt. Da so durch intermediäre Biotransformation im Körper die eigentlich antigenen Metaboliten entstehen (FUCHS), resultiert eine mannigfache Fülle morphologischer Spielarten von Reaktionsformen. Die Art der durch Arzneimittel verursachten allergischen Symptome ist folglich für die zugeführte Substanz selbst keineswegs charakteristisch, ja die pharmakologisch verschiedensten Medikamente können diegleichen allergischen Symptome hervorrufen(RAJKA). Ebenso hält es TUFT für ein Charakteristikum der arzneimittel-allergischen Reaktion, daß die klinische Manifestation sich oft unabhängig von den chemischen Eigenschafte ähnelt. - Umgekehrt können sich natürlich bei demselben Patienten auf identische Substanzen hin abweichende allergische Symptome ausbilden.

Dieses Kriteriumsder Unabhängigkeit der Symptome von den auslösenden Arzneimitteln ungeachtet, erleichtert die Morphologie z.B. des Exanthems in vielen Fällen die Diagnosestellung durch eine gewisse Typisierung (ZELGER).

9. Für therapeutische Konsequenzen ist es ferner bedeutungsvoll,ob der Patient monovalent oder bereits gegen mehrere Wirkstoffe zugleich, also polyvalent, sensibilisiert ist. Unter der V a l e n z einer Allergie versteht man die Anzahl der am Zustandekommen der Antigen - Antikörper - Reaktion beteiligten Allergene, soweit sie chemisch oder biologisch voneinander unabhängig sind. - So werden also monovalente, gruppenallergische, bi-, oligo- kopplungs- sowie polyvalente Sensibilisierungen unterschieden.

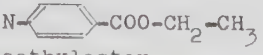
Bei der m o n o v a l e n t e n Reaktion ist zu beachten, daß eine enge Beziehung zur Anamnese und zur Summe der durchgeführten Teste besteht. Da der Proband über Sensibilisieungen verfügen kann, die weder anamnestisch noch testmäßig zutage treten, ist das Charakteristikum "Monovalenz" nur mit Vorbehalt auszusprechen (BANDMANN / DOHN).

G r u p p e n a l l e r g i s c h e Reaktionen sind solche gegenüber einer größeren Zahl von Stoffen mit strukturchemischer Verwandtschaft. Der Organismus, der durch einen einzigen derartigen Stoff sensibilisiert worden ist, kann bei späterer Exposition mit einem strukturell verwandten Stoff allergische Reaktionen zeigen. Die chemische Konfiguration, der technische und pharmakologische Charakter der Substanzen kann dabei völlig verschieden sein (BANDMANN).

Eindrucksvolle Beispiele bietet hierfür die sog. "Para-Gruppe". Es sind dies "aromatische Verbindungen, die para-, seltener auch orthoständig substituiert sind, und zwar in den meisten Fällen mit Amino-, seltener mit Hydroxyl- und Nitrogruppen" (SCHULZ). Wichtige Medikamente aus der Reihe der Stoffe mit para-ständiger Aminogruppe am Benzolring sind (nach BRAUN):

Anaesthesin(R)

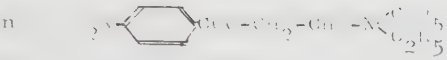
Benzocain
Ethoform



4-Amino-benzoesäure-aethylester

Novocain(R)

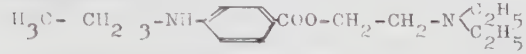
Procain



1-Amino-benzoesäure- 2-diaethylamino-aethylester

Pantocain(R)

Tetracain



4-Butylamino-benzoesäure- 2-dimethylamino-aethylester

Pellidol(R)

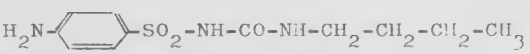
4- Diacethylamino -3,2-dimethyl-azobenzol

Sulfanilamid, Prontalbin(R)

Sulfanilsäureamid

Nadisan(R)

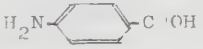
Corbutamid



1-(4-Amino-benzolsulfonyl)-3-buthyl-harnstoff

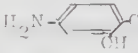
p-Aminobenzoesäure und Derivate

PAB



p-Aminosalizylsäure

PAS



4-Amino-2-hydroxy-benzoesäure

(Formeln n. IPPEN)

Wegen der relativen Häufigkeit, mit der sie zu Sensibilisierungen führen,haben diese Stoffe in der Klinik eine große Bedeutung erlangt (SCHULZ). Gruppen- Mit-Reaktionen unter den angeführten Arzneimitteln oder mit oder unter den anderen Nicht- Medikamenten- Stoffen dieser Reihe können erfolgen, sind aber keineswegs

obligat. Trotz strukturchemischer Verwandtschaft hat z.B. das Chloramphenicol nicht die gruppensensibilisierende Eigenschaft der Para-Stoffe (BANDMANN / DOHN). Andererseits ist z.B. eine alleinige Sulfonamidallergie eine Rarität (HANAUER).

Als weitere Möglichkeiten von Kreuzungsallergien seien genannt:

Penicillin	-	Fadenpilzspezies
Acetylsalicylsäure	-	p-Aminosalicylsäure
Phenothiazinderivate	-	Anaesthetica
Streptomycin	-	Neomycingruppe

Nach BANDMANN / DOHN sollen mehrere gruppenallergisch bedingte Testreaktionen nicht als "Poly-", sondern eher als "Monovalenz" geführt werden - als Ausdruck einer gegen einen gemeinsamen Allergenkern, die determinante Gruppe (RAJKA), gerichteten Allergie.

Neben diesen G r u p p e n allergien hebt BANDMANN die bedeutung der K o p p l u n g s allergien hervor. Z.B. seien Kontaktallergien gegen Thyrothricin, Bacitracin, und Polymyxin immer vergesellschaftet mit Kontaktallergien gegen andere potentere Allergene. So fand er Thyrothricin-Kontaktreaktionen stets gemeinsam mit solchen gegen Xanthocillin, das als hochpotentes Kontaktallergen in Handelspräparaten inzwischen keine Verwendung mehr findet. BANDMANN sieht solche Sensibilisierungen als eine Folge der expositionellen Bündelung an.

Eine polyvalente Allergie wird bei der technisch fehlerfreien Ausführung zumindest im Epicutanbereich (BANDMANN / DOHN) relativ selten festgestellt. BRAUN hält eine P o l y v a l e n z bei nicht mehr als 3 - 5 Reaktionen für fraglich; auch BANDMANN / DOHN fordern diesbezüglich mindestens 5 positive Testreaktionen auf chemisch voneinander unabhängige Teststoffe. - Die letztgenannten Autoren betonen, daß für eine (epicutane) Polyvalenz am ehesten Patienten mit langer Ekzemanamnese in Frage kommen.

1o. Die Hautprobe wird in Reaktionserfolg und -ausprägung von verschiedenen Faktoren maßgeblich beeinflußt:

a) Auswahl der Teststoffe.

Allergenspezifische Hautreaktionen können ausbleiben, wenn das aktuelle bzw. pathogene Allergen überhaupt nicht mitgetestet

d (WERNER). Dies unterstreicht die Bedeutung der Anmnese.

b) Einflüsse von M e d i k a m e n t e n auf den Ausfall der Testreaktionen. Durch Antihistaminika und Corticosteroide in höherer Dosierung (GRONEMEYER), Adrenalin oder Epinephrin kann die Reaktionsbereitschaft der Haut wesentlich herabgesetzt werden (GEISSLER, van der BIJL). Derartige Arzneimittel sollten mindestens 48 Std. (GRONEMEYER) oder besser mehrtägig (GEISSLER) vor der Untersuchung nicht mehr verabreicht werden; bei extrem hochgradiger Sensibilisierung kann allerdings die Testung trotzdem "durchschlagen", also eine verwertbare Hautreaktion im Sinne einer Sensibilisierung auftreten (GEISSLER).

c) Abhängigkeit der Hautreaktion von der Wahl des A p p l i k a t i o n s o r t e s . Die Testung erfolgt bei der Epicutan-Probe in der Mitte der gesunden Rückenhaut. Dieses Hautareal ist am empfindlichsten und die Testpflaster liegen ungestört; gelegentlich wird auch an der Oberarmaußenseite getestet (BRAUN). Eine abweichende Lokalisierung des Tests kann bei Vorliegen eines Gewerbeekzems nötig werden: Entsprechend der "gestuften" Sensibilisierung (ROST, MIESCHER, SYLLA) muß in der Nähe des Erkrankungsortes geprüft werden. Ebenso folgert RoTH, daß bei einer perifokal sich ausbreitenden Chromatsensibilisierung (seine beschriebenen Beispiele) eine routinemäßige Epicutan-Testung der Rückenhaut, bei Ignorieren der ekzemnahen Haut (Kontaktekzem), zu Fehlschlüssen führen kann. - Die Prick-Teste werden bevorzugt an der Beugeseite des Unterarmes durchgeführt (GEISSLER, RUPPERT). - Die Intracutan-Probe legen HANSEN, WERNER und RUPPERT am Rücken an; bei der Hautprüfung an anderen Bezirken sei bei der Beurteilung des Reaktionsergebnisses die mindere Empfindlichkeit dieser Hautstellen mitzuberücksichtigen. Eindeutig sicherer und richtiger im Hinblick auf eine mögliche Gefährdung des Patienten bei höherer Sensibilisierungsstufe (der Test ist ja im Prinzip eine Exposition, RAAB) ist jedoch der Intracutan-Test an den Gliedmaßen: Im Fall einer durch den Test in Gang gebrachten Schockreaktion kann die Ausbreitung des die Reaktion auslösenden Allergens durch das Anlegen einer Staubinde gestoppt werden (GEISSLER, ERDMANN)

d) Bedeutung der P o t e n z der Testsubstanzen für den Ausfall der Hautreizprobe. Lange Lagerung der Testlösungen beeinträchtigt die Potenz. Da die Verwendung von Gruppenextrakten u.a. aus Gründen der gegenseitigen Verdünnung zu teils wenig spezifischen Reaktionen führt, sind Einzelextrakte vorzuziehn; auch mangelnde Sterilität kann die Antigenpotenz verfälschen (GRONEMEYER).

e) Entspricht die Applikation des Medikamentes bei der Hautprobe nicht dem "natürlichen Antigeneinstrom" (GRONEMEYER), kann der Test falsch negativ ausfallen. Das gilt nicht nur für das "Heufieber", sondern auch z.B. für die Penicillinallergie, die am Arbeitsplatz durch chronische Inhalation erworben wurde; hier kann bei möglichem negativen Ausfall der Hautprobe eine Inhalationsprobe positiv werden.

f) Unregelmäßigkeiten im Reaktionserfolg sind auch zu verzeichnen bei veränderter D u r c h b l u t u n g des Testareals durch Unterkühlung, Neurodermitis , periphere Kreislaufstörung (GRONEMEYE, RUPPERT, BRAUN) sowie urticariellen Dermographismus (GEISSLER, SYLLA), weil in diesen Fällen bereits der mechanische Reiz des Testvorgangs ggf. zu einer Reaktion im Sinne einer urticaria factitia führen kann. - Eine bakterielle oder Virusinfektion der Haut bedeutet wegen der Gefahr einer Keimverschleppung die absolute lokale Kontraindikation für den Hauttest (MICHEL).

g) Einfluß des A l t e r s des Probanden auf die Ausprägung des Reaktionserfolges. Neugeborene neigen im allgemeinen nicht zur allergischen Reaktionsweise. ERDMANN sieht in ihrem Unvermögen, allergisch zu reagieren, "einen gewissen Schutzmechanismus, der sich deshalb nötig macht, weil gerade infolge der erhöhten Permeabilität der Darmwand für Fremdeiweiß einer Sensibilisierung in diesem Alter Vorschub geleistet wird". Bei Kleinkindern wiederum besteht infolge neurovegetativer Labilität eine Neigung zu starkem Dermographismus, wodurch falsch positive Reaktionen möglich werden (ERDMANN). Die immer noch gut durchblutete Haut der Kinder (KÄMMERER / MICHEL) läßt ebenso eine vom Erwachsenen abweichende starke Hautreagibilität erwarten und erfordert daher eine besondere Vorsicht beim Testvorgang. Aus denselben Gründen wird vor einer Überbewertung der Testung bei Kin-

rn ausdrücklich gewarnt: "Man sollte im allgemeinen den positiven Ausfall von Hautproben (bei Kindern) nicht überbewerten, nun jedoch bei starkem Reaktionsausfall durchaus als wertvollen Hinweis betrachten... Ein Test allein ist isoliert nicht verwertbar" (ERDMANN). - Weniger sensibel ist die trockene und vielfach derbe Haut alter Menschen, und eine positive Reaktion deshalb meist höher zu bewerten (KÄMMERER / MICHEL).

h) Eine Abhängigkeit des Reaktionserfolges besteht auch von der Pflege des Instrumentariums. Das verwendete Testinstrumentariums. Das verwendete Instrument muß selbstverständlich vor jeder Anwendung gereinigt und getrocknet werden, bzw. es sind immer neue Plastikspritzen und Haemostiletts zu verwenden, damit keinesfalls Reste von Antigenlösungen oder Desinfektionsmitteln den Testablauf stören können (GEISSLER, GRONEMEYER).
- Ablesefehler können sich durch Fehldeutung toxischer Reaktionen einschleichen: "Sind die Testsubstanzen in Kunststoffgefäßen gelagert,so können beispielsweise Formalinspuren aus diesen gelöst werden, welche falsche Reaktionen produzieren. Rufen alle Testsubstanzen, welche in Flüssigkeiten gelöst sind, Reaktionen hervor, so achte man darauf, ob nicht das Gummihütchen der Tropfpipette durch eine Accelerator-Kontaktallergie dafür verantwortlich zu machen ist" (WERNER).

II. C Arzneimittel und ihre allergische Manifestation.

Um einen Überblick über Schwere und Art der von einzelnen Arzneimitteln und -gruppen verursachbaren a l l e r g i s c hen Nebenwirkungen zu geben, werden im Folgenden kurze derartige Abrisse über die zahlenmäßig am häufigsten durch Hautproben geprüften und bekannten Substanzen aufgeführt.

Indem die Penicilline den Anfang der Medikamentenreihe bilden, werden gleichzeitig alle möglichen allergischen Reaktionsformen auch von anderen Arzneimitteln aufgezeigt.

1. ANTIBIOTIKA und CHEMOTHERAPEUTIKA

PENICILLINE

Die H ä u f i g k e i t der Penicillinallergie wird recht unterschiedlich angegeben. Allen Autoren gemeinsam ist die Angabe hoher Erkrankungsraten, sie sind höher als bei anderen Antibiotika (BREHM). WISSLER wie auch FELLNER / BAER sehen in der Penicillinallergie die häufigste Ursache medikamentöser Allergien überhaupt. Andererseits betonen BLUM / de WECK, daß zahlenmäßige Angaben nur mit Vorbehalt als repräsentativ angesehen werden können. Schätzungen seien schwierig, da sich die bestehenden Statistiken in erster Linie auf Anamnesen und ihre subjektive Interpretation stützten. Mit der Annahme von 1 - 5 % allergischer Manifestationen nach Penicillingabe geht man jedoch nicht allzu fehl (BLUM / de WECK, FILIPP).

Ob der Einführung von Depotpräparaten eine Zunahme der Sensibilisierungen folgte, wird gleichfalls unterschiedlich beurteilt. Die Klärung ist insofern problematisch, als in etwa demselben Zeitraum die Penicillin-Applikation mit dem höchsten Sensibilisierungsindex (die äußere Anwendung, BANDMANN / DOHN) verlassen wurde. - Nach MAYR neigen Frauen mehr zu Penicillin-Überempfindlichkeit als Männer und Kinder. - THIERS hat bei der Behandlung der Syphilis mit Penicillin insgesamt weniger Zwischenfälle erlebt als bei jeder anderen penicillinbehandelten Erkrankung.

Für die Häufigkeit der allergisch bedingten Nebenwirkungen des Penicillins wird neben der antigenen Potenz des Präparates und wiederholten Anwendungsserien (THIERS) vielfach eine P r a e s e n s i b i l i s i e r u n g verantwortlich gemacht. So ist eine parallergische Sensibilisierung gegen Penicillin durch bestimmte Käsesorten mit normalem Schimmelbelag, u.a. Roquefort und Camembert bekannt (SYLLA). Weiterhin wird das Medikament in einigen Ländern häufig als Konservierungsstoff zu Nahrungsmitteln zugesetzt (RAJKA) und wird teilweise dem Futter von Kühen aus infektionsprophylaktischen Gründen beigegeben. Auch in einigen Impfstoffen z.B. gegen Poliomyelitis ist Penicillin enthalten (BLUM/ de WECK, FELLNER / BAER).

Nicht zuletzt besteht die Möglichkeit einer Praesensibilisierung durch "biologische Antigenverwandtschaft mit anderen ubiquitären Penicilliumarten sowie latenten und saprophytären Pilzinfektionen" (GRONEMEYER, entsprechend auch MEYER-ROHN).

Der Mechanismus einer gemeinsamen Antigengruppe zwischen Dermatophyten und Penicillin ist zwar nicht unbestreitbar erwiesen, doch zeugt die klinische Erfahrung davon, daß unter an mykotischen Prozessen Leidenden Penicillinallergiker in einem höheren Prozentsatz vorkommen (RAJKA). Dort wie auch von FILIPP wird die Möglichkeit erwogen, daß die Dermatophyten selbst Penicillin erzeugen, und dieses dann die Sensibilisierung der Patienten induziert. Erinnert sei an die beträchtliche Anzahl von berichteten "Id-Reaktionen" auf Penicillin (LINDEMAYR). - v. KRESS weist auf die immer wieder beobachteten schweren allergischen Reaktionen bis zum tödlichen Schock, wenn Kranke mit Fußmykose einer Penicillinbehandlung unterzogen wurden.

Die hohe Zahl derjenigen Penicillinallergiker, die zum Zeitpunkt der Manifestation der Allergie bereits mehrfach Penicillin bekommen haben, zeigt jedoch an, daß der wichtigste Faktor bei der Entstehung einer Penicillinallergie vorangegangener Kontakt mit dem Medikament selbst ist (RAJKA).

Als Ausdruck einer Penicillinallergie sind die morphologisch verschiedensten R e a k t i o n s f o r m e n an der Haut beobachtet worden (SCHULZ, MAYR).

Am häufigsten tritt die (generalisierte) U r t i c a r i a auf (GRONEMEYER, BLUM / de WECK). Unverhältnismäßig häufig sei ein chronisch rezidivierender Verlauf und nicht selten käme es zu bullös veränderten Quaddeln (IPPEN). RAJKA und SYLLA äußern die Möglichkeit eines langen (Wochen bis Monate, Depotpräparate!) Bestehens der Urticaria nach Absetzen der Behandlung.

Die Reaktionsform vom Typ der "S e r u m k r a n k h e i t" - die nach RAJKA und auch nach SCHULZ die häufigste (66%) aller Penicillin-allergischen Manifestationen sein soll - tritt meist nach 8 - 15 Tagen nach Behandlungsbeginn (GRONEMEYER), oft als "Reaktion des 9. Tages" auf (IPPEN). Es kommt zu meist urticariellen oder Erythema-multiforme-ähnlichen Hautmanifestationen, Fieber, schmerzhaften Gelenkschwellungen, allgemeinem Unwohlsein, Tachycardien usw. (BLUM / de WECK).

Bei den Arzneimittel-Exanthemen läßt sich gelegentlich Ekzematisation verfolgen (IPPEN). Zu den seltenen Formen gehören (n. GRONEMEYER): Das reine Arzneifieber, die "allergische Mononukleose", das Quincke-Ödem, Purpuraformen, Periarteriitis

und erythematodes-ähnliche Verlaufsformen, haemolytische Anaemien und die Epidermolysis acuta toxica (Lyell). Bezüglich der letzteren Manifestationsform hält es IPPEN als in manchen Fällen recht unsicher, ob es sich bei dieser dem Erythema exsudativum multiforme und einer Verbrennung II. Grades ähnlichen (BRAUN - FALCO / GEISSLER) Abhebung der obersten Hautschichten überhaupt um eine Arzneimittel-Reaktion handelt.

Weiterhin werden von BLUM / de WECK angeführt: Generalisiertes Jucken, ekzemartige Eruptionen (auch rubeoliform, scarlatiniform, maculopapulös) sowie Asthmaanfälle nach Penicillin-Aerosolbehandlung. - Örtliche Unverträglichkeitserscheinungen können als Ödem, Induration und Erythem vorkommen (FELLNER / BAER) und werden als "erste Warnung" gewertet, die eine weitere Penicillin-Applikation kontraindizieren (IPPEN).

Die klinisch bedeutsamste Reaktion ist der a n a p h y l a k t i s c h e S c h o c k , der in seinen Erscheinungen dem Serumschock gleicht (SYLLA). Nur von der Penicillintherapie kennt man Schockreaktionen in derartiger Häufung und Schwere (MEYER-ROHN). Als Zeichen einer typischen allergischen Reaktion sind auslösende Dosis und Applikationsort von offensichtlich untergeordneter Bedeutung. Der einem anaphylaktischen Schock vorangehende Primärkontakt erfolgt in der Regel mit Penicillin selbst; es scheint also für diesen Grad der Sensibilisierung die Gruppensensibilisierung nicht verantwortlich zu sein (GRONEMEYER).

Hinsichtlich einer P r o ph y la x e gegen eine Penicillin-Sensibilisierung - nicht gegen die Auslösung von Schockfragmenten bei bereits Sensibilisierten - scheint die Applikationsform eine Rolle zu spielen. Erwähnt wurde bereits, daß bei lokaler Anwendung (epicutan) eines Medikamentes die größte antigene Potenz entwickelt wird (LUGER, RAAB). Viele Autoren stimmen deshalb überein, eine äußerliche Verwendung von Penicillin strikt abzulehnen (MEYER-ROHN). Die enterale und parenterale Zufuhr beurteilt BREHM folgendermaßen: "Bei einer vorhandenen Penicillin-Allergie, die durch parenterale Penicillingaben hervorgerufen wurde, ist auch die orale Medikation kontraindiziert. Es hat jedoch den Anschein, als ob man durch primäre orale Penicillin-Therapie eventuell die Häufigkeit der Sensi-

bilisierungen herabsetzen könnte". Trotzdem muß auch die Indikation zur oralen Gabe im strengstenn Sinn gehandhabt werden. Gefährlich sind vor allen Dingen die peroralen Gaben von für eine antibiotische Wirkung völlig unzureichenden Dosen, die für eine Sensibilisierung des Organismus indessen vollkammen ausreichen (SYLLA).

An die Entwicklung halbsynthetischer oraler Penicilline hatte sich zunächst die Erwartung geknüpft, durch sie sei eine Verringerung der Allergiequote zu erreichen. BREHM stellt hierzu fest, daß "es ein Penicillinpräparat, das überhaupt nicht antigen wirkt, nicht gibt". Auch galt es zu klären, ob gruppenallergische Beziehungen zwischen diesen neuen Präparaten und dem Penicillin G (Benzylpenicillin) bestünden. SCHULZ konnte mit Hilfe der Haemagglutinationsreaktion bzw. mit der Haemagglutinationshemmung die antigene Verwandtschaft der verschiedenen Penicilline aufzeigen. Sowohl die serologischen Befunde wie die intracutanen Testungen ergaben, daß mit allergischen Kreuzreaktionen auf die verschiedenen Penicilline gerechnet werden muß.

Sowohl für die Prophylaxe wie für die D i a g n o s t i k von penicillinallergischen Zwischenfällen messen alle Autoren der Anamnese außerordentlichen Wert bei (u.a. GRONEMEYER, RAJKA, BLUM / de WECK, RAAB).

Die Klärung eines penicillinabhängigen Kontaktekzems gelingt zuverlässig mittels der Epicutanprobe (RAJKA).

Über den Wert der I n t r a c u t a n - P r o b e mit P e n . G und K herrscht dagegen eine sehr geteilte Meinung (GRONEMEYER). Während man nach demselben Autor mit der Intracutanprobe höchstens 2o - 3o % der potentiellen Penicillin-Allergiker analysieren kann, und u.a. BURCKHARDT generell auf die Unzuverlässigkeit von Hauttests bei Penicillin-Überempfindlichkeit hinweist, berichten z.B. KAISER / STORCK über gute Testerfolge: Bei ihren 41 Patienten mit sicherer Penicillinallergie fanden sie 78 % positive Teste; nach Aufschlüsselung fallen den einzelnen Testmethoden jedoch sehr viel geringere Prozentzahlen zu.

Die diesbezügliche Unsicherheit wird dadurch gesteigert,

daß bei einer Hautprobe mit Penicillin G - mehr noch als bei Testen mit anderen Medikamenten - gilt: Ein negatives Reaktionsergebnis einer Hautprobe schließt die Möglichkeit einer systemischen Reaktion auf eine Injektion hin durchaus nicht aus (SHERMAN).

Hierher gehört ein von PETERS u. Mitarb. beobachteter Zwischenfall, auf den RAJKA hinweist: "Nach negativem Scarificationstest angewandtes intracutanes Penicillin löste einen schweren Schock aus". Ein Parallelfall beschreibt SCARPA; bei seiner Patientin war 10 Tage nach einem schweren Schockanfall ein Haemagglutinationstest schwach positiv, der Scratch-Test zu keiner Zeit.

Passive Übertragungen sollen noch seltener Aufschluß geben als die Hautproben (RAJKA). Andererseits entsprechen positive Proben nicht in allen Fällen auch klinisch allergischen Symptomen. Einmal kann die Reaktion von einem weiteren Inhaltsstoff des Präparates ausgelöst sein. So muß nach BREHM bei Anwendung von Depotpräparaten (Procainpenicillinen) eine Procain-Allergie - die sich nach BANDMANN in der Häufigkeit zur Penicillin-Allergie wie 1 : 2 verhält - durch eine Testung mit Procain ausgeschlossen werden. Ferner gibt es nach BLUM / de WECK Penicillin-Antikörper, die wohl eine positive Hautreaktion ermöglichen, jedoch mit dem oder den die klinisch-allergischen Erscheinungen hervorrufenden Antikörper(n) keineswegs identisch sein müssen.

I n t r a c u t a n - P r o b e n mit P P L .

Wesentlich besser und stichhaltiger sollen Intracutan-Proben mit dem in den letzten Jahren entwickelten Eiweißkonjugat des Penicillins P e n i c i l l o y l - P o l y l y s i n (P P L) ausfallen (BUDD et al.); FELLNER / BAER zufolge ist es sogar das gegenwärtig wirksamste Penicillin-Testmittel. Der Prozentsatz positiver Reaktionen beträgt zw. 40 und 60 %, ja 80 - 90 % (GRONEMEYER) und bezieht sich auf intradermale Prüfungen. Epicutane Teste sind in allen Fällen einer Allergie vom Sofort-Typ (Urticaria) durchweg negativ (BLUM / de WECK).

Das Risiko systemischer Reaktionen nach dem Test mit PPL ist wesentlich geringer (wenn auch noch vorhanden) als bei der Verwendung von Penicillin G. Die von LÜCKERATH / STEIGLEDER berichteten drei akuten Zwischenfälle nach intracutaner Prüfung mit PPL wären nach de WECK durchaus vermeidbar gewesen. Des

weiteren ist die Gefahr der Sensibilisierung durch das Testmaterial bei PPL ebenfalls geringer zu veranschlagen als bei Penicillin G: Das Penicilloylpolylysin vermag wegen des niedrigen Molgewichts und der Homogenität des Antigens nicht, eine Sensibilisierung bei nichtallergischen Personen anläßlich der Testungen in Gang zu setzen (FILIPP).

Unabhängig voneinander erkannten LEVINE, PARKER und de Weck die Penicilloylstruktur als die antigene H a u p t d e t e r m i n a n t e im Gesamtkomplex der Penicillin-Allergie. Penicillin hat Haptencharakter und muß im Körper mit Eiweiß konjugiert und so zu einem Vollantigen komplettiert werden. Dieser Prozess wird bei Verwendung von PPL schon vorweggenommen, gegen das der Organismus dann Penicilloyl-Antikörper verschiedener Typen zu bilden vermag. Neben der Hauptdeterminante des Penicillins, dem Teststoff PPL, kommen "minor antigenic determinants" vor (FELLNER / BAER). Diese sind zwar seltener einer klinischen Penicillin-Allergie ursächlich verbunden, werden aber in diesen Fällen vom "major determinant"- Teststoff PPL nicht aufgespürt; es resultiert dann ein falsch negatives Testergebnis. Daher ist eine gegen die Minor-Determinanten gerichtete Allergie beim Fehlen einer Penicilloyl-Überempfindlichkeit von großer praktischer Bedeutung (FILIPP).

Es sind also wie bei jedem Hauttest auch bei der Verwendung von PPL grundsätzlich falschnegative wie falsch positive Ergebnisse durchaus möglich. BLUM / de WECK betonen deshalb: "Ein negatives Resultat ist für den Arzt überhaupt keine Garantie dafür, daß nicht doch eine Penicillin-Allergie vorliegt"! Positive Resultate kontraindizieren unbedingt jede weitere Penicillingabe.

Über die klinische Aktualität eines positiven Testes muß aufgrund anderer Kriterien entschieden werden. FELLNER / BAER geben - um hier größere Sicherheit zu erlangen - den Rat, die Hautprüfung mittels PPL u n d Pen G vorzunehmen.

TETRACYCLINE

Die Gruppe der Tetracycline hat sich im Hinblick auf das Auftreten einer Hautallergie als relativ harmlos erwiesen (BREHM). Wegen des niedrigen Sensibilisierungsindex und der hauptsächlich oralen Verabreichung spielen allergische Nebenwirkungen auch nach MEYER-ROHN, LUGER, GRONEMEYER u.a. eine nur untergeordnete Rolle. Kontaktdermatitiden werden nach lokaler Anwendung von Tetracyclinen extrem selten beobachtet und in der Literatur nur sporadisch erwähnt (MEYER-ROHN).

Auch nach der oralen Verabreichung sind allergisch bedingte (Haut-) Reaktionen selten; immerhin können Tetracycline mit Ausnahme des anaphylaktischen Schocks selbst klinisch alle Arten allergischer Manifestationen auslösen (MEYER-ROHN): Fixes Arzneimittel-Exanthem, urticarielle Veränderungen im Sinne einer Serumkrankheit und in ganz seltenen Fällen eine anaphylaktoide Reaktion (BREHM, FELLNER / BAER). Auch allergische Erscheinungen an Schleimhäuten, Magen-Darm-Kanal und in den Atmungsorganen kommen vor (SYLLA); RAKA nennt bei oraler Anwendung als allergisch zu betrachtende entzündliche Symptome unter Begleitung starken Juckens an der Haut bzw. Schleimhaut (Mund, Anus, Vulva). Lichtsensibilisierungen werden nach GRONEMEYER in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Lichteinwirkung sowie der Arzneimitteldosis zu 2o - 5o % registriert.

STREPTOMYCIN, DIHYDROSTREPTOMYCIN

Die Nebenwirkungen des Streptomycins wurden nach anfänglichen Erfahrungen (MYR 195o) noch ausschließlich als Überempfindlichkeitsreaktionen betrachtet. Nach GRONEMEYER führt Streptomycin jedoch in der Anwendung einerseits dosisabhängig zu rein toxischen Wirkungen (z.B. Akusticusschädigungen), andererseits zu allergischen Reaktionen, deren Häufigkeit im cutanen Bereich nicht viel niedriger einzuschätzen ist als die der Penicillinreaktionen (SCHULZ). Wenn auch, im Gegensatz zu Penicillin, durch eine mehrfach intermittierende Behandlung die Chance einer Sensibilisierung nicht anzusteigen scheint (GRONEMEYER), und die allergischen Erscheinungen häufig passagerer Natur sind, ist die Sensibilisierungsgefahr nicht zu unterschätzen. Die hohe kontaktantigene Potenz des Penicillins wird sowohl

von Streptomycin wie Dihydrostreptomycin (das nach RAJKA und auch MEYER-ROHN insgesamt weniger allergische Symptome hervorruft als Streptomycin) übertroffen. Hinzu kommt die Möglichkeit von Kreuzreaktionen (SYLLA).

Die starke kontaktantigene Potenz von Streptomycin und Dihydrostreptomycin äußert sich an der Haut als Ekzem und wird praktisch nur bei beruflichem Kontakt beobachtet (BREHM, RAJKA). U.a. rechnet BANDMANN Streptomycin zu denjenigen Substanzen, die lokaltherapeutisch überhaupt nicht mehr angewendet werden sollten.

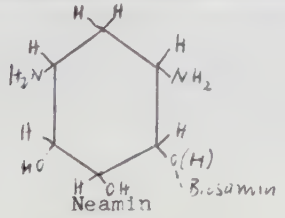
An weiteren allergischen Erscheinungsformen des Streptomycins sind zu erwähnen: Z.T. mit Temperatursteigerungen einhergehende Schockfragmente wie Urticaria, Exantheme, Gelenkschwellungen. Von RAJKA werden in diesem Zusammenhang auch Schleimhautsymptome (Conjunktivitis), Quincke-Oedem und exfoliative Dermatitiden erwähnt. Dagegen gehören schwere anaphylaktische Schocksymptome zu den Raritäten (SYLLA, MEYER-ROHN).

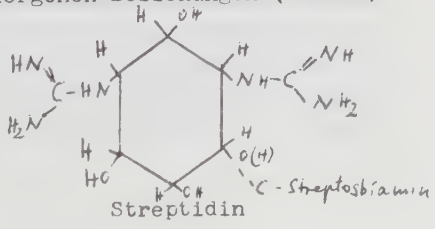
Die Sicherung der Diagnose erfolgt in der Regel mittels Läppchentests (GRONEMEYER, SYLLA), der bei der epidermalen Manifestation der Allergie praktisch immer positiv ausfällt; der Intracutan-Test läßt dagegen häufig keine Hautreaktivität erkennen (MEYER-ROHN). Auf eine von SIDI und Mitarb. beschriebene seltene Kreuzreaktion zwischen Streptomycin und Neomycin wird von RAJKA hingewiesen.

NEOMYCIN, KANAMYCIN, FRAMYCETIN (NEOMYCIN B), BACITRACIN

Neomycin, Kanamycin und Framycetin enthalten zusammen mit Streptomycin (dihydrostreptomycin),, die sämtlich aus Streptomyces-Arten isoliert wurden, als gemeinsames Strukturmerkmal einen Cyclohexanring.

Die strukturelle Ähnlichkeit zwischen den die beiden Moleküle kennzeichnenden Aminen Neamin (Neomycin) und Streptidin (Streptomycin) erklärt die allergenen Beziehungen (SCHULZ):





Ihre bakterielle Kreuzresistenz, ihre toxischen Nebenerscheinungen und ihre kontaktantigenen Eigenschaften ähneln sich; es treten in hohem Maße Gruppensensibilisierungen auf (GRONEMEYER, BANDMANN, PIRILÄ / KAJANNE). Die Gruppenallergie zwischen Antibiotika vom Typ des Neomycins hält BANDMANN deshalb für so bedeutungsvoll, weil Neomycin zahlreichen Corticosteroid-haltigen Externa zugesetzt ist. Liegt nun eine Neomycin-Allergie vor, so ist es nicht ohne weiteres, d.h. nicht ohne vorherigen Test gestattet, z.B. auf ein Kanamycin enthaltendes Lokaltherapeutikum überzuwechseln.

Gleichzeitige Sensibilisierungen gegen Neomycin und Bacitracin werden im Gegensatz zu PIRILÄ / KAJANNE von den Autoren BOONEN / van WAVEREN HOGERVORST und EPSTEIN / WENZEL nicht als gekreuzt betrachtet. SCHULZ weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß gerade in Finnland neomycinhaltige Salben häufig gleichzeitig Bacitracin enthalten, und bekräftigt damit die These der "Kopplungs-Allergie" (BANDMANN).

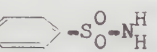
Trotz unterschiedlicher Angaben zur Häufigkeit wird eine allgemeine Ausbreitung der Neomycin-Allergie bejaht (TAUGNER / SCHÜTZ, BANDMANN). Dazu trägt sicher die verbreitete Anwendung des Mittels in Externa und die Wahrscheinlichkeit bei, daß z.B. eine Neomycin-Allergie auf bereits vorhandene Dermatosen aufgepfropft wird (EPSTEIN). - Ganz generell reagieren Kranke eher mit einer Arzneimittel-Allergie, weil die pathologischen und daher besonders reaktionsfreudigen Eiweißspaltprodukte des kranken Organismus sich als Haptenkomponente anbieten und damit die kontaktantigene Potenz des Arzneimittels erhöhen (RAAB). Entsprechend schreiben GOERZ, IPPEN und MEIERS auch der Ekzemneigung ganz allgemein eine begünstigende Rolle bei der Sensibilisierung gegen Medikamente zu.

Der N a c h w e i s einer Neomycin-Allergie ist problematisch. KLIGMAN nennt es paradox, daß eine Kontakt-Dermatitis nicht auch durch den Kontakt-Test nachzuweisen ist. Mehrfach wird angegeben, daß - wenn überhaupt - erst nach 3 - 5 Tagen nach dem Test ein positives Ergebnis zu erwarten sei (u.a. PIRILÄ / WALLENIUS, BOONEN / van WAVEREN HOGERVORST). Während PIRILÄ / ROUHUNKOSKI positive Epicutan-Proben mit hoher Dosie-

ung des Teststoffes (bis 50%) erzwingen wollen, schlägt EPSTEIN Intracutan-Proben vor (1:1000 oder 1:100), um - meist liege nicht eine epidermale, sondern eine cutane Sensibilisierung vor - intracutane Spätreaktionen zu erhalten. RAAB (1967) hält sowohl epicutane wie intracutane Teste mit höher konzentrierten Lösungen zur Diagnostik einer Neomycin-Allergie für ungeeignet, da aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen der Verdacht auf Auslösung anaphylactischer Schockreaktionen durch Neomycin bestünde.

SULFONAMIDE

Die älteren Sulfonamid-Präparate gehören zu den häufigereren Kontaktallergenen (GRONEMEYER). In erster Linie ist Marfanil zu nennen MAYR), das sich allerdings chemisch und biologisch von den anderen therapeutisch verwendeten Sulfonamiden unterscheidet (SCHULZ).



p-Aminomethylbenzolsulfonamid
= Marfanil(R)
(die N_4-Aminogruppe ist aliphatischen Charakters)

Sulfanilamid
= Prontalbin(R)

Mit Entwicklung neuerer neutrallöslicher Sulfonamide ist die Quote der allergischen Nebenwirkungen zurückgegangen (GRONEMEYER).

Da zur sog. Para-Gruppe auch Sulfonamide gehören (BRAUN) und damit als Zweitexposition Mittel nicht nur gegen bakterielle Infektionen, sondern auch gegen Paralysis agitans, Epilepsie, multiple Sklerose, Angina pectoris, Acne vulgaris, Psoriasis, periphere Durchblutungsstörungen, vor allem aber als Antidiabetica, Diuretica, Antihypertonica in Frage kommen (GOERZ / PPEN / MEIERS), ist bei Patienten nicht selten mit einer Überempfindlichkeit ohne vorausgegangenen direkten Kontakt mit den antibakteriellen Sulfonamiden zu rechnen (GRONEMEYER). - Nach HANAUER ist eine alleinige Sulfonamid-Allergie sogar eine Rarität.

Sulfonamide können zwar sämtliche zum allergischen Schocksyndrom und seinen Fragmenten gehörende Reaktionsformen verursachen, am häufigsten manifestieren sich aber Arzneimittel-Exantheme (GRONEMEYER). Eine Beziehung zwischen Ausbruch des Exanthems und der Art der Applikation besteht nicht (MAYR). - In den letzten Jahren ist wiederholt auf die der Sulfonamid-Allergie zukommende Gefäßreaktion hingewiesen worden. Es kommen hierbei sehr akut und sehr schwer verlaufende Arteriitiden bis zum letalen Ausgang vor (SYLLA).

Als wahrscheinlich allergisch bedingt sieht IPPEN das nach Sulfonamidgabe manchmal auftretende Erythema nodosum an, wobei ein Kausalzusammenhang zwischen Infektion und Chemotherapeutikum zur Diskussion steht.

Wenn Medikamenteneinnahme (z.B. antidiabetische Sulfonamide) und Lichteinfall zusammenwirken, sind photoallergische Reaktionen möglich (IPPEN).

2. ORGANPRÄPARATE

SERUM

Nach der Gabe von artfremden Seren kommen zwei voneinander sowohl in Verlauf wie Pathogenese unterschiedliche Krankheitsbilder zur Beobachtung: Der S e r u m s c h o c k und die sog. S e r u m k r a n k h e i t .

Diese Grundformen allergischer Reaktionsweise sind allerdings nicht auf das Antigen "Serum" beschränkt. Vor allem Arzneimittel können - unabhängig der molekularen Größenordnung - ihre Entstehung wie Auslösung bedingen. "Die pathogenetischen Vorstellungen, die sich bereits v. PIRQUET und SCHICK über die Entstehung und Auslösung von Serumkrankheit und Serumschock gebildet haben, sind auch heute noch gültig. Während beim Auftreten eines anaphylaktischen Schocks das zugeführte Antigen einem bereits durch Vorinjektion präparierten Antigenkörper (Reagin) begegnet, liegt bei der Serumkrankheit im Gegensatz zum Schock zum Zeitpunkt der Injektion noch keine Antikörperbildung vor. Diese ist erst nach Ablauf der Sensibilisierungsperiode (Latenzzeit) von 7 - 1o Tagen soweit gereift, daß die nunmehr gebildeten Antikörper mit den noch vorhandenen Rest-

artigenen zur Reaktion gelangen können. Ist kein Restantigen mehr vorhanden, kann es auch nicht zur Auslösung klinischer Erscheinungen kommen, [illegible] als Erklärung für die Häufigkeit der Serumkrankheit in Abhängigkeit von der verabfolgten Serummenge gelten darf" (GRONEMEYER).

Ebenso gibt MAYR an, daß die Serum Exantheme in ihrer Häufigkeit bis zu einem gewissen Grad an die Menge des jeweils injizierten Serums gebunden sind. Demgleichen Autor zufolge werden dem Exanthem vorangehend oder es einleitend gelegentlich [illegible] de [illegible] ionsstellen pseudophlegmonöse und selbst gangränöse Entzündungen beobachtet. Das Exanthem ist in der Regel mit starker Störung des Allgemeinbefindens und Juckreiz verbunden und besitzt einen urticariellen oder fleckförmigen Charakter. Das Serum-Exanthem, auch als urticarielle Purpura imponierend, bildet sich im allgemeinen unter Expositionskarenz innerhalb von 10 Tagen zurück)MAYR).

Während FUCHS herausstellt, daß die Hautproben mit proteinogenen Arzneimitteln, also auch Seren, noch am ergiebigsten seien, schlägt GRONEMEYER eine Fraktionierung der Serumgaben vor: Vorproben, Intracutanproben und Ophthalmo-Test stellten nur ein bedingt sicheres Kriterium dar, so daß eine Schockgefahr keineswegs ausgeschlossen sei.

INSULIN

Mit 14 % liegt der Sensibilisierungsindex von Insulin auf den ersten Blick relativ hoch (RAAB). Berücksichtigt man aber, daß es sich hierbei - nach demselben Autor - meist um milde Lokalreaktionen handelt, so normalisiert sich das Bild.GRONEMEYER allerdings bezeichnet diese Lokalreaktionen als häufig stark und besonders schmerzhaft. "Wiederholt wurden an den Injektionsstellen stürmisch auftretende haemorrhagische Nekrosen im Sinne eines echten, klinisch gesicherten (auch histologisch) Arthus-Phaenomens beobachtet" (GRONEMEYER).

Allgemeinreaktionen entwickeln sich bei etwa jedem tausendsten Patienten (RAAB) und können als generalisierte Urticaria, Exanthem, Pruritus, Quincke-Oedem u.a. auftreten. Nach SYLLA werden außer den genannten Hautreaktionen Magen-Darm-Störungen,

asthmatische Zustände, selten auch anaphylactische Schockzustände beobachtet. Die bedrohlichen Allgemeinzustände kommen nach GRONEMEYER meist nicht bei einer kontinuierlich durchgeführten Diabetesbehandlung vor, sondern bei der Interimstherapie, so insbesondere bei den mit größeren Pausen durchgeführten Insulin-Schockbehandlungen.

Die Reaktionen auf Insulin lassen sich durch den Intracutan-Test als Allergie vom Frühtyp nachweisen; zuweilen richten sie sich allerdings auch gegen das beigesetzte Konservierungsmittel (IPPEN: Ungewöhnliche Arzneimittel-Reaktionen 1968).

CORTISOL und ACTH

Von den selbst antiallergisch wirkenden Hormonen ACTH, Cortisol und Abkömmlingen sollte man eigentlich keine Reaktion erwarten. Trotzdem gibt es Sensibilisierungen sogar gegen synthetische Hormone, bei denen kein körperfremdes Eiweiß als Antigen fungieren kann(BURCKHARDT).

Die häufigsten klinischen Erscheinungen einer ACTH-Allergie sind nach GRONEMEYER: Allergischer Schock, Serumkrankheit, Urticaria, Quincke-Oedem, u.U. verhärtete und schmerzhafte Infiltrate an der Injektionsstelle nach subcutaner oder intramusculärer Applikation.

3. LOKALANAESTHETIKA

Die heute gebräuchlichen Lokalanaesthetika werden aus Gründen der chemischen Konstitution und der Klinik in zwei große Gruppen unterteilt:

a) Anilide und andere nicht zur "p-Gruppe" gehörige
b) p-Aminobenzoesäure-Derivate (sog. "Para-Gruppe)

ANILIDE

Diese Anaesthetika sind erst in jüngster Zeit (Xylocain 1943, Hostacain 1951) entdeckt bzw. nach 1948 in die Praxis eingeführt worden und haben, zumindest im zahnärztlichen Bereich die p-Aminobenzoesäure-Abkömmlinge als Injektionsmittel nahezu vollkommen verdrängt.

Trotz breitester Anwendung (Injektion, Salbe, Zäpfchen) fand G. RAJKA bis 1961 in der ihm zugänglichen Literatur keinen Fall von Lidocain-Sensibilisierung beschrieben. Ein ekzematöser und

zwei "allergische" Zwischenfälle waren in ihrer allergischen Genese nicht genügend bewiesen.

So konnten u.a. SCHUCHARDT (1955) und SCHIJATSCHKY (1967) allergische Zwischenfälle mit Anilid-Derivaten als "zwar gemeldet, aber vorläufig außerordentlich selten" charakterisieren. Im Prinzip stimmt das bzgl. der Häufigkeit auch heute noch, durch Einzelberichte und Übersichten wurde jedoch das Bild der Manifestationsformen einer Lidocain-Allergie wesentlich bunter:

1961 G. RAJKA: Auswirkungen auf das ZNS und das cardiovasculäre System
Fieber
Pruritus
Gesichtsoedem
Urticaria
Aufflammen eines Ekzems
Auftreten lokaler Aphthen

1963 G. RAJKA / SKOG:
Asthma bronchiale

1966 SPIESSL: massives Glottisoedem

1967 WALMAN / BINKLEY:
generalisierte Urticaria nach wiederholtem Lidocainkontakt
Kontakt-Dermatitis (gruppenallerg. R?)
anaphylactoide Reaktion

1968 GYNES / BENES / HANISCH / FÖDÖ:
transitäre Amaurose in drei Fällen

Weitere vor allem lokale Reaktionen werden angegeben; es ist in allen diesen Fällen aber nicht klar ersichtlich, ob Procain (von dem sichere Dermatitisfälle als allergische Nebenwirkungen bekannt sind) oder ein Anilid verwendet wurde.

Von 27 Verdachtsdiagnosen "Lidocain-Allergie" konnte G.RAJKA leider nur 5 durch Thrombozytopenie-Teste verifizieren; seine Scarificationsproben, Epicutan- und Intracutan-Teste mit Lidocain o,5 % (mit und ohne Noradrenalin) waren durchweg negativ=. Das erwähnte massive Glottisoedem auf Lidocain mußte SPIESSL nach vorangegangener negativer Testreaktion erleben. Auch die generalisierte Urticaria (WALDMAN / BINKLEY) brachte bei Epi-

cutan- wie bei Intracutan-Testen nur negative Ergebnisse. Allerdings folgte einer Intracutan-Probe nach wenigen Stunden eine ringförmig um die Injektionsstelle ziehende flüchtige urticarielle Effloreszenz und nach einem Tag eine massive, vier bis fünf Stunden anhaltende, Urticaria an beiden Vorderarmen.

Obwohl alle Autoren die Anaesthetica der Anilid-Reihe angesichts ihrer weitverbreiteten täglichen Anwendung als recht sicher in Bezug auf allergische Nebenwirkungen betrachten, sollte doch bei ihrer Applikation wie bei jedem Arzneimittel die Möglichkeit einer unerwarteten Reaktion bedacht sein (WALDMAN / BINKLEY).

p-AMINOBENZOESÄURE-DERIVATE der LOKALANAESTHETICA

Die sich von der p-Aminobenzoesäure herleitenden Lokalanaesthetica werden im zahnärztliche Sektor fast nur noch als Oberflächenanaesthetica verwendet; Infiltrationen mit Novocain sind jedoch u.a. in der Chirurgie und HNO-Heilkunde weiterhin üblich. - Einige gebräuchliche Depotpräparate basieren auf Procain (Depot-Penicillin, Depot-Impletol).

An allergisch bedingten Hautmanifestationen werden Ekzem, Exantheme der verschiedenen Prägung, Urticaria, Purpura und haemorrhagische Phaenomene verzeichnet, seltener anaphylaktische Schockreaktionen. Besonders anfällig scheinen HERZBERG für diese Erkrankungen die Asthmatiker zu sein, die ja das primäre Krankengut der intravenösen Novocain-Therapie dargestellt haben.

"Primäre" anaphylaktische Schockzustände werden auf eine Kreuzsensibilisierung mit anderen Para-Stoffen zurückgeführt, z.B. Sulfanilamiden und ihren Derivaten. Gegenüber den Lokalanaesthetica ohne typisches Strukturmerkmal ("p-Gruppe") fehlen Kreuzreaktionen. (GRONEMEYER).

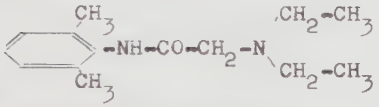
Kontakt-Reaktione verursacht z.B. das Pantocain. Bei chronischem Kontakt hat es einen sehr hohen Sensibilisierungsindex (GRONEMEYER). Eine Ekzemreaktion ist allerdings auch nach Procain-Infiltration möglich (IPPEN). - Das häufigste medikamentöse Kontaktallergen ist nach BANDMANN das Benzocain, wenigstens im Raume München (1966). Es ist so hoch potent allergen, daß man auf diesen Stoff gänzlich verzichten sollte (BANDMANN). Den

chemisch gleichen Stoff (Anaesthesin) bezeichnet HANAUER als den "Schrittmacher" der p-Gruppen-Sensibilisierung. RIETSCHEL fand in seinem Patientengut (244 Fälle mit nachweisbarer epicutaner Arzneimittel/Allergie) die p-Stoffe wie Anaesthesin und chemisch verwandte Substanzen mit 3o % als den Hauptteil vertreten.

LOKALANAESTHETIKA

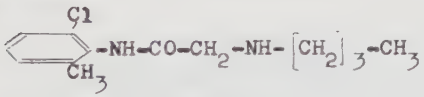
ANILID-REIHE

Xylocain(R) Lidocain



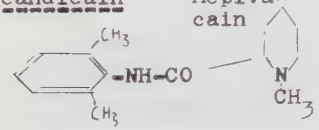
Diaethylaminoessigsäure-[2.6-xylidid]

Hostacain(R) Butacetoluid



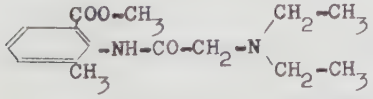
2-(Butylamino)-6'-chloro-o-acetotoluidide

Scandicain(R) Mepivacain



1-Methyl-pipecolinsäure-[2.6-Xylidid]

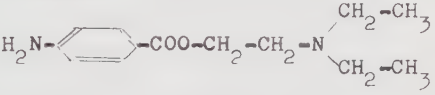
Baycain(R) Tolycain



2[Diaethylaminoacetamino]-m-toluylsäuremethylester

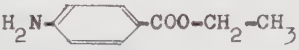
P-AMINOBENZOESÄURE-DERIVATE

Novocain(R) Procain



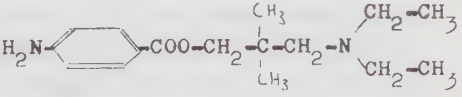
4-Aminobenzoesäure-[2-diaethylamino-aethylester]

Anaesthesin(R) Benzocain, Ethoform



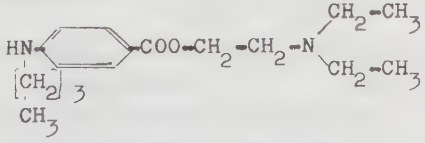
4-Aminobenzoesäure-aethylester

Larocain(R) Dimethocain



4-Aminobenzoesäure-[3-diaethylamino-2.2-dimethyl-propylester]

Pantocain(R) Tertacain

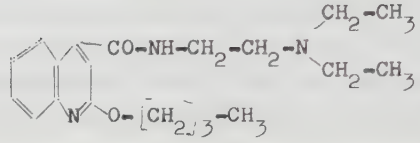


4-Butylamino-benzoesäure-[2-dimethylaminoaethylester]

ANDERE LOKALANAESTHETIKA

Nupercain(R)

Cinchocain



2-Butyloxy-Chinolin-carbonsäure-(4)- 2-diaethylamino-aethylamid

Thesit(R)

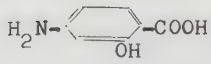
$C_{12}H_{25}-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$

Hydroxy-polyaethoxy-dodecan (MG etwa 600)

(n. IPPEN)

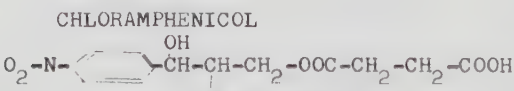
4. ANDERE ZUR SOG. PARA-GRUPPE ZÄHLENDE STOFFE

PAS



Gruppenreaktionen sind mit anderen Salizylaten wie mit p-Gruppen-Stoffen zu verzeichnen. Hinsichtlich der Häufigkeit der allergischen Nebenreaktionen (2 %) und in der Symptomatologie besteht Ähnlichkeit zum Aspirin. Allerdings verlaufen die Erscheinungen in der Regel schwerer und entsprechen häufiger dem Serumtyp mit maculo-papulösen, seltener urticariellen oder fixen Exanthemen. Komplikationen sind Hepatitis, Dermatitis bullosa oder sogar exfoliativa. Zu erwähnen sind ein lichenoides Exanthem, Photosensibilisierungen mit gelegentlich quälendem Juckreiz, Manifestationsmöglichkeiten am Aspirationstrakt, an Gelengen, dem haematopoetischen System. Gelegentlich kann die Sensibilisierung offenbar "spontan" erlöschen. - Die Diagnose gelingt häufig mit dem Läppchen-Test (GRONEMEYER).

CHLORAMPHENICOL



2-Cichloracetamino-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)-propyl-hydrogen-succinat = Chloramphenicolsuccinat (n. IPPEN)

Trotz dieser "Para-Struktur" können die bei Chloramphenicol-

Allergikern bisweilen auslösbaren positiven Epicutan-Proben mit einigen p-Amino-Verbindungen nicht als Gruppen-Reaktion gewertet werden (SCHWANK /JIRASEK, BANDMANN).

Die allergischen Nebenwirkungen treten bei Chloramphenicol völlig in den Hintergrund gegenüber den toxischen (MEYER-ROHN). Vor allem aplastische und haemolytische Anaemien haben wohl sicherlich nichts mit allergischer Entstehungsweise zu tun (GRONEMEYER). Neben gelegentlichem Auftreten von urticariellen und maculo-papulösen Exanthemen kommt es sehr selten (LUGER, GRONEMEYER) zu einer Kontaktdermatitis. Als relativ selten hoch bezeichnet dagegen MEYER-ROHN den Kontakt-Sensibilisierungsindex und hält insofern dies für bedeutungsvoll, als Patienten, die bei einer örtlichen Behandlung allergische Erscheinungen zeigen, später auch auf parenterale Gaben allergisch reagieren. Auch RAJKA konnte mehrere schwere Dermatitiden nach Chloramphenicolgaben beobachten; der Nachweis der Sensibiliesierung wurde mit positiven Epicutan- und Intracutan-Testen sowie mit positiven Expositionsproben geführt.

5. ANALGETICA und ANALGETISCHE MISCHPRÄPARATE

ACETYLSALICYLSÄURE

Entsprechend der verbreiteten Anwendung in Form von Erkältungs- und Kopfschmerztabletten sind allergische Reaktionen relativ häufig (2 %). Bei oft hochgradiger Sensibilisierung genügen u.U. Spuren des Arzneimittels, um äußerst bedrohliche Zustände hervorzurufen.

Urticaria (Quincke-Oedem) und Asthma sind die häufigeren, Exantheme und Kontaktreaktionen sind die selteneren klinischen Symptome.

Die Sicherung der Diagnose muß meist anamnestisch erfolgen, Hautproben fallen zumeist negativ aus (GRONEMEYER).

DIMETHYLAMINOPHENAZON

Die einzelnen Pyrazolon-Körper - ähnlich weit verbreitet in der Anwendung wie Acetylsalicylsäure - beteiligen sich unterschiedlich an allergischen Hauterscheinungen (GRONEMEYER).

Abgesehen davon, daß Dimethylaminophenazon erheblich seltener Exantheme verursacht als Antipyrin, sind mischpulver-bedingte Exantheme nicht so einheitlich wie z.B. beim Antipyrin, aus dessen Morphologie sich oft schon die Ursache feststellen läßt (MAYR). Die Veränderungen bilden sich innerhalb weniger Tage zurück, hinterlassen jedoch nach jedem Schub eine etwas verstärkte bräunliche Eigenfarbe. Auch die Mundschleimhaut (Gaumen, Zunge) kann Manifestationsort sein (IPPEN).

Andere Ekzeme können urticariellen, morbilliformen Charakter haben; nur selten ist eine exfoliative Dermatitis mit schwerem Krankheitsbild beschrieben (GRONEMEYER). Gelegentlich werden latente Ekzeme durch Pyrazolone aktiviert, oder sie lassen chronische Ekzeme exacerbieren (WEIRICH).

Wichtig sind durch Pyrazolone ausgelöste B l u t s c h ä d e n, in erster Linie die Agranulozytose; sie stehen nach GRONEMEYER weit im Vordergrund der allergischen Nebenwirkungen.

IPPEN hält es für möglich, bei vorhandener Sensibilisierung, gelegentlich auch positive Haut-Teste gegen Pyrazolone provozieren zu können.

Als Beispiel eines Mischpräparates sei aus der Vielzahl der im Handel befindlichen Analgetica hier DOLVIRAN(R) (Acid. acetylsalicyl., Phenacetin, Codein. phosph., Coffein., Phenobarbital) angeführt.

BÄTGE konnte einen Patienten beobachten, bei dem stets nur das unaufgeschlüsselte Präparat ein Exanthem hervorrief. Keines der Einzelbestandteile vermochte in oraler oder rektaler Expositionsprobe für sich allein diese Erscheinung auslösen. Jedoch ließ ein Dolviran(R)- Suppositorium, also das komplette Kombinationspräparat, eine Stunde nach Verabfolgung das stark juckende Exanthem wieder aufflammen.

CODEIN

ist ein häufiger Bestandteil analgetischer Mischpräparate. Universelle, papulöse, auch scarlatiforme Exantheme (MAYR), Urticaria, angioneurotisches Oedem, Pruritus, Erythrodermie werden von LINDEMAYR aufgeführt. - Ein Hauttest wird obligat positiv.

6. HYPNOTIKA

BARBITURATE

Hauterscheinungen als Ausdruck einer Sensibilisierung gegen Barbiturate entstehen erst allmählich nach längerem Gebrauch (MAYR) und sind - angesichts der ausgedehnten Verwendung des Arzneimittels - relativ selten (GRONEMEYER).

Als erstes Zeichen einer Überempfindlichkeit tritt manchmal ein starker Juckreiz (MAYR) und eine urticarielle Phase (GRONEMEYER) auf, wenngleich auch die Urticaria als Manifestationsform nicht häufig ist. Das Arzneimittel-Exanthem kann maculopapulösen, morbilliformen, scarlatiformen, urticariellen (TUFT), exsudativ-multiformen, "fixen" Charakter haben. Vom Stamm sich auf die Extremitäten ausbreitend kann in fällen starker Reaktion Blasenbildung, Haemorrhagien und tödliche exfoliative Dermatitis vorkommen (LINDEMAYR).

Enantheme sind solitär oder gemeinsam mit Exanthemen möglich; je nach Stärke der Exsudation imponieren fleckförmige Rötungen, aphthen-ähnliche Eruptionen und u.U. Blutungen (MAYR).

Epicutan-Probe, Serumkonjugation nach der Methode SCHWARZ, Thrombozyten-Test sowie die HOIGNé-sche Zweistufen-Methode (Nephelometrie-Test) können beim Antikörper-Nachweis dienlich sein (GRONEMEYER).

7. JOD UND JODHALTIGE VERBINDUNGEN

Als teils toxische, teils allergische Hautmanifestationen auf jodhaltige Mittel werden nach MAYR folgende Veränderungen beobachtet: Jod-Dermatitis, welche Erscheinungen einer universellen Erythrodermie nach sich ziehen kann; Effloreszenzen morbilliformen bzw. urticariellen Charakters; Blasen bis zur Entwicklung eines "Jod-Pemphigus"; Dermatitis herpetiformis; Erythema exsudativum- und nodosum-ähnliche Exantheme, Jodakne, Jodpurpura, Jododerma tuberosum.

Das Jododerma tuberosum oder vegetans entwickelt sich nach anfänglich nicht selten schnell aufschießenden flüchtigen Blasen auf entzündlicher Basis als knotige Wucherung (des Blasengrundes) mit rascher peripherer Ausdehnung. Weiche schwammige, höckerige

Vegetationen mit Neigung zum nekrotischen Zerfall resultieren. Die mitunter sehr schmerzhaften unsymmetrischen Krankheitsbilder lokalisieren sich vorzugsweise im Gesicht (Lippen, Mundschleimhaut. SCHUERMANN / GREITHER / HORNSTEIN berichten weiter, daß pathogenetisch viele Autoren allergische Momente in den Vordergrund stellen. Test-Proben seien nur ausnahmsweise positiv, wobei der örtliche Reiz als wesentliches (unspezifisches) Moment berücksichtigt werden muß.

Ob Nebenwirkungen pharmakologisch-toxischer oder allergischer Art vorliegen, ist gerade beim Jod außerordentlich schwer zu entscheiden. Weder Epicutan-, noch Intracutan- und Ophthalmo-Test oder die intravenöse Vorprobe mit 1 ml Kontrastmittel erlauben zuverlässige Rückschlüsse; es können notorische Jod-Allergiker Kontrastmittel-Untersuchungen störungsfrei überstehen (GRONEMEYER).

8. SONSTIGE MEDIKAMENTE

PHENOLPHTHALEIN

Diese Substanz ist in vielen Laxantien enthalten und wird Nahrungsmitteln (Bonbons) und Hygienika (Zahnpasta) als Färbemittel benutzt (GRONEMEYER). Erst mehr oder weniger habitueller Gebrauch (MAYR) führt zu Nebenwirkungen allergischer Art, die zuweilen gänzlich verschiedenen Charakter haben (TUFT).

Die "fixen" Exantheme imponieren vornehmlich als multiformeähnlich oder plaqueförmig (SCHULZ). In geringerer Zahl verzeichnet GRONEMEYER andere Schockfragmente wie Asthma, Urticaria, Fieber, Kopfschmerzen, Rhinitis, generalisierte maculöse Exantheme usw.

"Neben der Haut ist die Schleimhaut häufig befallen. In erster Linie sehen wir blasige Eruptionen an der Mundschleimhaut, die eine gewisse Ähnlichkeit mit einem hier lokalisierten Erythema exsud. multif., einem Pemphigus vulg., vielleicht auch einem Herpes simplex aufweisen" (MAYR).

Die Sicherung der Diagnose erfolgt nach GRONEMEYER durch den Epicutan- bzw. durch den Expositions-Test, wenn schwere allergische Reaktionen bisher nicht beobachtet worden sind. Beim "fixen" Exanthem muß die Hautprüfung im Bereich eines alten Herdes angesetzt werden.

QUECKSILBER UND -HALTIGE VERBINDUNGEN

Quecksilber, ein Stoff mit hoher Antigenpotenz und eines der häufigsten Kontaktantigene (GRONEMEYER) kann Hautveränderungen nach jeder Applikationsart hervorrufen (MAYR). Als Zeichen oft hohen Sensibilisierungsgradeskönnen schon geringste Dosen nicht selten zu sehr massiver Auslösung führen; z.B. genügt in solchen Fällen die inhalative Aufnahme von Spuren verdampfenden Quecksilbers ("Dunstallergie") (GRONEMEYER).

Die Quecksilber-Stomatitis ist in ihrer ersten Phase nach SCHUERMANN charakterisiert von metallischem Geschmack, starker Salivation, aber nicht selten auch von heißer Trockenheit. "Es folgt Rötung (besonders auch lackartige Rötung des Rachens), Erosionsbildung mit gelblich-weißen oder weißlichen Belägen und Nekrosen. Die ganze Mundschleimhaut wird ödematös, aufgelockert, besonders die bläulich-rote Gingiva, aus deren Taschen eitriges Exsudat austritt". Der äußerst schmerzhafte Zustand (Lymphknoten!) kann von nekrotischem Zerfall der Gewebe gefolgt werden. Die Intesität der Erscheinungen von seiten der Mundschleimhaut braucht nach MAYR allerdings keineswegs in analogem Verhältnis zur Gesamterkrankung stehen. Nicht selten finden sich schwere Stomatitis-Fälle von gar keinen oder nur geringfügigen anderen Hg-Schädigungen begleitet und umgekehrt.

Wenngleich die Gefahr einer Quecksilbervergiftung durch Silberamalgam-Zahnfüllungen sehr gering sein dürfte (Relativ kleine Verdunstungsoberfläche; unter Wasser gibt das Quecksilber keinen -dampf ab, LENDLE / WEIGMANN), wird von SCHUERMANN / GREITHER / HORNSTEIN die Möglichkeit bejaht,daß die Quecksilberkomponente von Amalgamfüllungen eine Stomatitis auslösen kann. Zusammenhänge zwischen dem Quecksilbergehalt o.a. Füllungen und der Entwicklung einer Multiplen Sklerose werden zwar gesehen, sind aber nicht so zwingend, daß deswegen auf weitere Verwendung der Amalgame verzichtet werden müßte (CHODOSH). - Da besonders die externe Anwendung ("graue Salbe") weitgehend verlassen worden ist, verlagert sich die Bedeutung einer Hg-Überempfindlichkeit immer mehr in den Berich des gewerblichen Kontakts mit dem Schwermetall (TELEKY).

"Die meisten Autoren sind der Ansicht, daß das Quecksilber-Ion die Antigennatur repräsentiert, und somit der Dissoziations-

grad eines quecksilberhaltigen Präparates oder Verbindung für die Auslösung der allergischen Erscheinungen von entscheidender Bedeutung ist. Entsprechend konnte LINDEMAYR zeigen, daß je stärker die Sensibilisierung gegen das leicht dissoziierbare Sublimat war, um so häufiger auch positive Reaktionen gegen organische Quecksilber-Präparate auftreten und umgekehrt" (GRONEMEYER).

CHININ

Das Chinin kann sowohl bei äußerer wie auch bei innerer Anwendung Hauterscheinungen hervorrufen (MAYR). Häufig sind haemorrhagische Erscheinungsbilder und Exantheme: Manifestation in Art eines Erythema exsud. multif., "fixes" Exanthem, urticarielles angioneurotisches Oedem, Pruritus, Erythrodermie, Lichtsensibilisierungen (LINDEMAYR), Ekzeme (LENDLE / WEIGMANN).

Reaktionen allergischer Art nach Chinin und seinem rechtsdrehenden Isomer Chinidin sind im Prinzip gleich. Die oft hochgradige Sensibilisierung kann entweder nur gegen die linksdrehende Form oder ausschließlich gegen das rechtsdrehende Isomer gerichtet sein (GRONEMEYER).

GLYKOSIDE

Allergische Reaktionen auf Digitaliskörper sind seltene Ereignisse (MAYR). Besonders wenig Manifestationen sind bei der Verwendung gereinigter Fertigpräparate (Reinglykoside) zu verzeichnen, da die antigene Potenz von Digitalispräparaten in erster Linie von deren stofflichen und chemischen Reinheitsgraden abhängt (WERNER).

Erysipeloide flüchtige Rötungen, z.T. urticariellen Charakters (MAYR), Quincke-Oedem, Pruritus und Exantheme (GRONEMEYER) sowie thrombopenische Purpura kommen zwar vor (HOIGNÉ), grundsätzlich muß jedoch bei allergieverdächtigen Manifestationen nach Begleitstoffen gefahndet werden, die injiziert werden und als häufiger vorkommende Allergene bekannt sind (WERNER(. Sensibilisierungen gegen ein "gereinigtes" Strophantin sind gar nicht bekannt oder bisher jedenfalls nicht eindeutig identifiziert worden. Zurückgeführt wird dies von WERNER auf die antigenische

Indifferenz bzw. den raschen Abbau des Reinglykosids.

Zwischen den Präparaten aus Dig. purpurea, lanata und Bulbus Scillae sind Gruppensensibilisierungen möglich (GRONEMEYER).

PHENOTHIAZIN-DERIVATE

Sie können bei innerlicher Verwendung Exantheme)morbilli-, rubeoli-, scarlatiform, haemorrhagisch und urticariell) hervorrufen und weisen bei exogenem Kontakt eine relativ hohe Sensibilisierungsquote auf (SCHULZ). Auf überwiegend lichtexponierten Hautbezirken können sich photoallergische Ekzeme herausbilden: Photochemische Umwandlungsprodukte wirken als Allergene, so daß diese Eruptionen nur beim Zusammentreffen beider Faktoren (Medikament + Licht) auftreten (IPPEN).

Neben einer Conjunktivitis kommt es nach SCHUERMANN / GREITHER / HORNSTEIN vorwiegend zu Stomatitis, Gingivitis, Glossitis. Nach denselben Autoren werden Frauen wesentlich häufiger als Männer betroffen.

EUCERIN, PERUBALSAM, SALBENKONSERVIERUNGSMITTEL

und andere Externa-Zusätze machen manchmal erst durch Ekzemstreuung auf nicht behandelte Areale auf ihre Rolle als Allergen aufmerksam (IPPEN). Wichtig für die Allergensuche ist, daß nicht allen Fertigpräparaten auch eine vollständige Aufzählung und eindeutige Deklaration ihrer Zusatzstoffe beigefügt ist (BANDMANN).

II.D Eigene Untersuchungen

Ergebnisse von 27o2 Hautproben an 687 Patienten bei Verdacht auf Arzneimittelintoleranz (durchgeführt in den Jahren 1963 - 67)

Methodik der Auszählung

Die als Allergen vermuteten und als Teststoff verwendeten Medikamente wurden zur Auszählung folgendermaßen gruppiert:

Antibiotika und Chemotherapeutika
- Penicilline (PPL, Pen G/K)
- Tetracycline
- Neomycin
- andere Antibiotika
- Sulfonamide

Organpräparate
- Insuline
- andere Organpräparate

Lokalanaesthetika
- Anilide
- p-Aminobenzoesäure-Derivate

Zur "para-Gruppe" gehörende Stoffe ohne Lokalanaesthetika

Analgetika
- Acetylsalizylsäure
- Codeinhaltige Präparate
- Phenacetin
- Aminophenazon

Hypnotika
- Barbiturate

Jod und jodhaltige Medikamente

Phenothiazin

Div. andere Arzneimittel

Es wurde stets festgestellt, ob das jeweilige Arzneimittel in reiner Form oder in Anwesenheit anderer Substanzen (Kombinationspräparate = Komb.pr.) geprüft wurde. - Die Gruppe "Div. andere Arzneimittel" umfaßt alle diejenigen Substanzen oder Gemische, die sich in keine der anderen oa. Gruppierungen einreihen ließen.

Die zahlenmäßige Aufgliederung der Hautproben erfolgte außer nach den genannten chem. bzw. klin. Gruppierungen der

Teststoffe nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Testmodus: Cutan (intracutane Probe
   Prick- "
   Scratch ")
   Epicutan
2. Beim Intracutan-Test nach der Menge des applizierten Stoffes: "Ic(+)T." steht für eine Intracutan-Probe mit der üblichen Dosis, "Ic(-)T." entsprechend für einen Intracutan-Test mit einer geringeren Dosis (Konzentration) des Teststoffes.
3. Bei der epicutanen Prüfmethode nach dem Intervall zwischen Aufbringen des Teststoffes und Ablesen des Ergebnisses: "Ep(24)T." besagt, daß der Epicutan-Test nach 24 Stunden, und "Ep(48)T.", daß das Ergebnis nach 48 Stunden abgelesen wurde.
4. Nach Ergebnissen der Hautproben (s. auch S. 12):
   richtig positiv (r.pos. oder r.p.)
   richtig negativ (r.neg. oder r,n.)
   positiv (pos. oder p.)
   falsch positiv (f.pos. oder f.p.)
   falsch negativ (f.neg. oder f.n.)
   negativ (neg. oder n.)
5. Nach dem Geschlecht
6. Nach dem Alter des Probanden z.Z. der Durchführung der Haut-Probe in 3 Stufen:
   I = 0-24 Jahre Kinder und Jugendliche
   II =25-60 " Erwachsene mittleren Alters
   III = 61 " alte und ältere Erwachsene
   Diese Stufung soll einen Vergleich der "jungen" Hautreaktivität (Gruppe I) und der der Erwachsenen im höheren Alter (Gruppe III) mit dem Einfluß der Hautreaktivität auf die Testergebnisse der Pat. der Hauptaltersgruppe (II) ermöglichen.
7. Das Spektrum der Allergie der einzelnen Patienten wurde als mono- oder plurivalent notiert (natürlich stets mit der Einschränkung, die durch die Auswahl der Teststoffe gegeben ist). Dieser Vermerk soll Auskunft darüber geben, ob der betreffende Patient zur allergischen Reaktionsweise neigte (das Charakteristikum "pl.v." wurde auch verzeichnet, wenn eine Allergie z.B. gegen Waschmittel oder Kosmetika festgestellt worden

war).

8. Nach der Krankheitsdiagnose der getesteten Personen:
   Ekzeme
   Akute Urticaria
   Chronische Urticaria
   Formen des Arzneimittel-Exanthems (urticariell, fixe und generalisierte Formen, erythrodermisch, mit Blutextravasaten(
   Zustände der Serumkrankheit und des anaphylaktischen Schocks
   Sonstige Diagnosen.

Kurze Erläuterung der verwendeten Statistik-Formeln

Das Verlässlichkeitsintervall für Prozentwerte.

"Wenn die Zahl der Beobachtungen n recht groß und die Prozentzahl p nicht zu klein ist (n·p soll dabei größer als 500 sein), dann ist die Streuung der Prozentwerte unterschiedlicher Stichproben annähernd normal. Die Standardabweichung der Streuung dieser Prozentwerte, oder wie man vielleicht besser sagt, die "Sicherheit" von p, folgt der Formel" (HENRYSON / HASELOFF / HOFMANN):

$$s_p = \sqrt{\frac{p\,(100-p)}{n}}$$

Das Verlässlichkeitsintervall für Differenzen zwischen Prozentwerten wird nach HENRYSSON / HASELOFF / HOFMANN nach einer Formel errechnet, die derjenigen für die Differenzen zwischen Mittelwerten entspricht:

$$s_{(p_1-p_2)} = \sqrt{\frac{p_1(100-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(100-p_2)}{n_2}}$$

$s_{(p_1-p_2)}$ ist die Standardabweichung oder "Sicherheit" der Differenz zwischen zwei Prozentwerten, p_1 ist die Prozentzahl in der Stichprobe mit n_1 Vpn und p_2 ist die Prozentzahl der Stichprobe n_2. Ergebnis der Berechnung ist der als $\pm$ % ermittelte Zufallsbereich.

Eine Prüfung auf Signifikanz des Unterschiedes zwischen Prozentwerten erfolgt nach HENRYSSON / HASELOFF / HOFMANN mittels einer Formel, die derjenigen analog ist, nach der man die Differenzen von Mittelwerten auf ihre Signifikanz hin prüft. - Da die Nullhypothese besagt, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den Prozentzahlen vorliegen soll, wenn wir versuchsweise $p_1=p_2=p_T$ setzen,

geht die o.a. Formel über in:

$$s(p_1-p_2) = \sqrt{p_T(100-p_T)\left(\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}\right)}$$

p_T ist die Prozentzahl, die man durch das Mitteln der Prozentzahlen beider Stichproben erhält, und die die bestmögliche Schätzung des Prozentsatzes der Population repräsentiert. Zur Prüfung der Nullhypothese wird nun ein z-Wert nach folgender Formel gebildet:

$$z = \frac{p_1-p_2}{\sqrt{p_T(100-p_T)\left(\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}\right)}}$$

Ein errechneter z-Wert gibt an, eine wievielfache "Sicherheit" (Standardabweichung) in der vorliegenden %-Differenz enthalten ist und zeigt, eine grosse Stichprobe vorausgesetzt, das Signifikanz-Niveau an: 5% bei einem Mindest-z-Wert von 1,960 und 1 % bei einer Mindesthöhe von 2,576.

- Beim Vorliegen kleiner Stichprobenumfänge sind anstelle der aus der Normalverteilung abgeleiteten z-Werte die auf der STUDENT-Verteilung beruhenden t-Werte zu verwenden. Diese geben wie auch die z-Werte gewisse Vielfache der Standardabweichung an, hängen jedoch - im Gegensatz zu den z-Werten - von der Zahl der Freiheitsgrade ab. Bei gleicher Wahrscheinlichkeit (Vertrauenswahrscheinlichkeit) sind sie desto größer, je kleiner der Stichprobenumfang ist (CAVALLI-SFORZA).

Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Tab.1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Testergebnisse auf die Medikamentengruppen.

Links sind 1132 Teste an 303 männlichen und rechts 1570 Teste an 384 weiblichen Patienten aufgeführt.

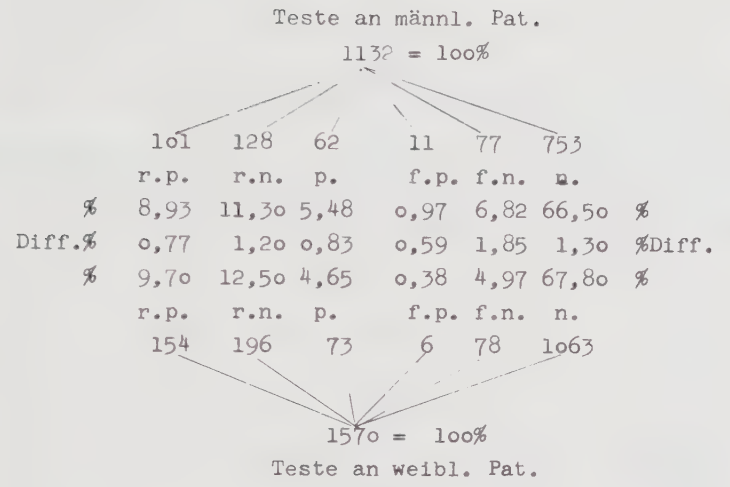
	r.p.	r.n.	p.	f.p.	f.n.	n.	r.p.	r.n.	p.	f.p.	f.n.	n.
Sulf.	2	5	o	o	o	28	1	o	o	1	o	23
PPL	6	3	1	o	o	25	1	3	o	o	o	18
Pen G/K	14	14	6	2	37	118	14	53	6	o	24	153
Tetrc.	o	8	3	o	o	16	1	7	9	o	3	28
Neomyc.	1	o	o	o	o	9	5	2	3	1	1	22
and. Antib.	3	2	o	o	6	25	5	12	2	o	9	39
Insuline	o	4	4	o	o	53	28	2	2	1	8	47
and. Org.pr.	14	23	5	6	4	48	4	13	4	o	1	82
Anilide	5	8	o	o	11	39	6	15	4	1	2	31
p-Aminobsre	3	3	1	o	2	29	6	13	3	o	1	62
"p-Gruppe"	1o	7	2	o	1	29	13	5	4	o	6	33
Acetylsal.	o	2	o	o	o	17	1	3	2	o	o	26
Pr. mit Cod.	7	1	4	o	1	9	8	2	7	1	2	15
Phenac.	o	1	o	o	o	9	o	1	o	o	o	17
Aminophen.	o	1	6	o	3	5o	8	5	1	o	1o	64
Barbit.	3	1	o	o	1	21	1	7	1	o	1	51
Jodpr.	4	3	6	o	2	12	8	2	7	o	1	24
Phenoth.	2	3	3	o	1	14	1	2	3	o	1	16
nichtgr.	27	39	21	3	8	2o2	43	49	15	1	8	312

Tab.1

Verteilung der durchgeführten Haut-Teste und ihrer Ergebnisse auf die Medikamentengruppen.

1. Ist ein Unterschied der Testergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht der Probanden erkennbar?

Aus der Zusammenstellung in Tab.1 ergibt sich, daß bei den männlichen gegenüber den weiblichen Patienten (ohne Berücksichtigung von Teststoff, Testmodus und Diagnose die Ergebnisse folgendermaßen ausfallen: (Tab.2)



Tab. 2
Aufgliederung der Testergebnisse
nach dem Geschlecht der Patienten

Die größte prozentuale Differenz ist im Bereich der negativen Testergebnisse erkennbar: Der Unterschied zw. männl. und weibl. Pat. beträgt 1,3o% (Der prozentual höher imponierende Unterschied der f.n. Werte ist unsicher, da er auf einer wesentlich kleineren Anzahl von Testen basiert).

Das Verläßlichkeitsintervall für die Differenz zwischen den Prozentwerten 66,7o (männl. Pat.) und 67,8o (weibl. Pat.) errechnet sich nach der Formel

$$(p_1-p_2) = \sqrt{\frac{p_1(100-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(100-p_2)}{n_2}}$$

p_1, p_2 Prozentwerte
n_1, n_2 Pat.zahlen
(n. HENRYSSON et al.)

$$= \sqrt{\frac{66,5(100-66,5)}{1132} + \frac{67,8(100-67,8)}{1570}}$$

als $(p_1-p_2) = \pm 1,83\%$. Die vorliegende Differenz liegt also wesentlich unter der Standardabweichung. Deshalb kann auch ein signifikanter Unterschied zwischen den 66,5% der negativen Ergebnisse weiblicher Probanden und den 67,8% negativer Ergebnisse an weiblichen Patienten sowie auch ein signifikanter Unterschied der anderen niedrigeren Vergleichswerte (r.p., r.n.,pos., f.pos., und f.neg.) nicht bestehen. (Werden die letztgenannten Werte in die Formel eingesetzt, so wächst der

Nenner durch die kleinen Zahlen p, und liegt noch niedriger als bei den Prozentzahlen der "neg."-Rubrik.

2. Besteht eine Abhängigkeit der Testergebnisse vom Alter der Patienten?

Da eine Teilung der Testergebnisse nach dem Geschlecht keine weiteren Aufschlüsse erwarten läßt, werden die Ergebnisse vor erneuter Aufgliederung zusammengefaßt: Tab. 3

	r.pos.	r.neg.	pos.	f.pos.	f.neg.	n.
Sulf.	3	5	o	1	o	51
PPL	7	6	1	o	o	43
Pen G/K	28	67	12	2	61	271
Tetrac.	1	15	12	o	3	44
Neomyc.	6	2	3	1	1	31
and.Antib.	8	14	2	o	15	64
Insuline	28	6	6	1	8	1oo
and.Organpr.	18	36	9	6	5	13o
Anilide	11	23	4	1	13	7o
p-Aminob.sre	9	16	4	o	3	91
"p-Gruppe"	23	12	6	o	7	62
Acetylsalic.	1	5	2	o	o	43
Präp.m.Codein	15	3	11	1	3	24
Phenac.	o	2	o	o	o	26
Aminophen.	8	6	7	o	13	114
Barbit.	4	8	1	o	2	72
Jodpräp.	12	5	13	o	3	36
Phenoth.	3	5	6	o	2	3o
nicht grupp.	7o	88	36	4	16	514
Su.	255	324	135	17	155	1816
%	9,44	11,94	4,99	o,63	5,74	67,26

Tab. 3
Ergebnisse sämtlicher Hautteste nach Medikamenten geordnet ohne Berücksichtigung des Geschlechts, der Altersstufen, der Diagnosen und der Testmodi.

Eine Aufgliederung der Testergebnisse nach den Altersgruppen und Teststoffen liegt in Tab. 4 vor:

	I						II						III					
	r.p.	r.n.	p.	f.p.	f.n.	n.	r.p.	r.n.	p.	f.p.	f.n.	n.	r.p.	r.n.	p.	f.p.	f.n.	n.
Sulf.	o	o	o	1	o	8	3	3	o	o	o	31	o	2	o	o	o	12
PPL	2	3	o	o	o	16	5	3	1	o	o	27	o	o	o	o	o	o
Pen G/K	3	13	5	1	13	51	24	45	6	1	48	2o2	1	9	1	o	o	18
Tetrac.	o	o	1	o	o	7	1	15	7	o	2	29	o	o	4	o	1	8
Neomyc.	o	o	o	o	o	2	3	1	2	1	o	17	3	1	1	o	1	12
and.Antib.	1	o	o	o	5	5	5	7	2	o	1o	46	2	7	o	o	o	13
Insuline	o	o	o	o	o	o	18	6	4	1	8	66	1o	o	2	o	o	34
and.O.präp.	1	7	o	o	o	14	12	25	8	6	5	85	5	4	1	o	o	31
Anilide	1	5	3	o	7	12	9	11	1	o	5	5o	1	7	o	1	1	8
p-Aminob.sre	1	3	1	o	1	15	7	12	3	o	2	61	1	1	o	o	o	15
"p-Gruppe"	o	1	o	o	o	8	12	9	5	o	5	42	11	2	1	o	2	12
Acetylsal.	o	1	o	o	o	3	1	2	1	o	o	36	o	2	1	o	o	4
Pr.m.Codein	2	1	3	o	1	2	11	1	6	1	1	18	2	1	2	o	1	4
Phenacetin	o	o	o	o	o	2	o	1	o	o	o	22	o	1	o	o	o	2
Aminophen.	5	o	o	o	7	16	3	5	6	o	6	87	o	1	1	o	o	11
Barbit.	o	o	o	o	o	9	4	4	1	o	2	5o	o	4	o	o	o	13
Jodpräp.	o	2	2	o	1	3	9	2	8	o	1	31	3	1	3	o	1	2
Phenoth.	o	o	1	o	o	5	3	5	5	o	2	18	o	o	o	o	o	7
nicht gr.	7	24	3	o	2	56	52	43	24	4	13	335	11	21	9	o	1	123
Su.	23	16	19	2	37	234	182	2oo	9o	14	11o	1253	5o	64	26	1	8	329
%	6,13	16,o	5,o6	o,53	9,87	62,41	9,84	1o,81	4,86	o,76	5,95	67,8o	1o,42	13,38	5,44	o,21	1,67	68,88

Tab. 4 Aufgliederung der Testergebnisse nach den Altersgruppen I , II , III

Anhand der Werte in Tab.4 wird nun untersucht, ob sich die Resultate der Altersgruppen I und III von den Ergebnissen der jeweils beiden anderen Altersgruppen unterscheiden.

a) Altersgruppe I

Die sich als eindeutig verwertbar erwiesenen Test-Ergebnisse "r.pos." und "r.neg." weichen mit 22,13 % um 1,o8 % von den "r.pos." und r.neg."-Werten der Altersgruppe II/III (21,o5 %) ab.

Die Signifikanz dieser Prozent-Differenz wird mittels folgender Formel geprüft:

$$z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{p_T(100-p_T)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

$$z = \frac{22,13 - 21,05}{\sqrt{21,38(100-21,38)\left(\frac{1}{375} + \frac{1}{2327}\right)}}$$

z = Standardwert
p_1, p_2 = %-Werte von I und II/III
p_T = gemittelter %-Wert von p_1 und p_2 (Tab.3)
$n_1 n_2$ = Anzahl der Fälle I und II/III

z = o,48; bei diesem Standardwert liegen jedoch über 6o % der Normalverteilung außerhalb des Intervalls z = $\pm$ o,48. Die r.p./r.n.-Werte der Altersgruppe I liegen nicht signifikant höher als die Vergleichswerte in den Gruppen II/III.

b) Altersgruppe III

Die r.p./r.n.-Werte weichen mit 23,8o % um 3,1 % von den Vergleichszahlen der Gruppen I/II mit 2o,7o % ab. Der sich ergebende Standardwert z = 1,65 zeigt an, daß rund 1o % der Normalverteilung außerhalb des Intervalls z = $\pm$ 1,65 liegen.

Die r.p./r.n.-Werte der Altersgruppe III unterscheiden sich nicht signifikant von den Vergleichswerten der Gruppe I/II.

3. Vergleich der Testmodi.

Um Vergleiche der Ergebnisse der Testmodi zu ermöglichen, wurde Tab.5 zusammengestellt. Hier sind die Ergebnisse der Haut-Proben nach der Testart ohne Berücksichtigung anderer Gesichtspunkte (Alter der Pat., Teststoff) geordnet. Die höchsten Werte wurden jeweils unterstrichen.

		r.pos.	r.neg.	pos.	f.pos.	f.neg.	neg.
Ic(-)		43	43	19	o	19	156
	%	15,22	15,22	6,79	o	6,79	55,72
(+)		44	42	25	3	8	175
	%	14,8o	14,11	8,42	1,o1	2,69	58,97
(-) + (+)		87	85	44	3	27	331
	%	15,o8	14,71	7,62	o,52	4,68	57,39
Prick		6o	148	3o	9	94	954
	%	4,64	11,41	2,32	o,7o	7,26	73,67
Scratch		2	8	o	1	5	41
	%	3,5o	14,o1	o	1,76	8,78	71,95
Ep(24)		21	14	14	1	8	1o3
	%	13,o2	8,7o	8,7o	o,62	4,96	64,oo
(48)		85	69	47	3	21	387
	%	13,89	11,26	7,68	o,49	3,43	63,25
(24)+(48)		1o6	83	61	4	29	49o
	%	13,71	1o,71	7,9o	o,52	3,76	63,4o
	Su.	255	324	135	17	155	1816
	%	9,44	11,94	4,99	o,63	5,74	67,26

Tab.5
Aufgliederung der Teste nach Testart und -ergebnis

a) Aus Tab.5 geht hervor, daß von den Testarten Intracutan-, Prick-, Scratch- und Epicutan-Test der I n t r a c u t a n - T e s t (mit einer geringeren Testkonzentration des Arzneimittels als der Normdosis entspricht) mit 3o,7o % r.p./r.n.-Werten die höchste Aufklärungsquote erzielte. Dieser Wert unterscheidet sich hochsignifikant (z = 4,35) von der Vergleichsgröße 2o,o4 % der anderen Testarten (493 r.p./r.n.-Werte von 2422 Hautproben).

Der Unterschied zwischen Ic(-)T. (3o,7o %) und Ic(+)T. (28,91%) ist allerdings nicht signifikant, sondern liegt im Zufallsbereich (z = o,6).

b) Die Aufklärungsquote des P r i c k - T e s t e s hat nach Tab.5 die Höhe von 16,o5 % (r.p. und r.n. Werte) bei 1295 Hautproben. Der Vergleichswert der anderen Hautproben liegt bei 26,39 % (371 r.p./r.n. Ergebnisse von 14o7 Hautproben); z errechnet sich mit 5,65.

Die r.p./r.n. Ergebnisse der Prickteste liegen hoch signi-

fikant unter den Vergleichswerten der anderen Testmodi.

c) Die Epicutan-Teste (24)u.(48), untereinander am r.p./r.n.-Wert nicht unterscheidbar, differieren bei 24,42 % r.p./r.n.-Werten um 5,36 % von den Intracutanproben (29,78 % r.p./r.n.-Werte). Der z-Wert beläuft sich auf 2,97.

Die Quote der r.p./r.n.-Ergebnisse mittels Epicutan-Test ist folglich signifikant niedriger als die Vergleichswerte der Intracutan-Teste ($p < o,4$).

d) Mit 7,26 % falsch negativer Ergebnisse ragt die Prick-Methode heraus; die 8,25% entsprechenden 5 Teste der Scratch- und die 6,79 % entsprechenden 19 Teste der Intracutan(-)-Methode sind wegen der geringen Zahl zugrundeliegender Teste nicht stichhaltig.

Die 7,26 % der Prick-Methode jedoch basieren auf 94 Hautproben und lassen sich wohl mit den 4,34 % f.neg. Ergebnisse (61 Testen entsprechend) der anderen Testmethoden vergleichen, welche auf 14o7 Teste entfallen; $z = 4,5$.

Die Prick-Methode liegt mit 7,26 % falsch negativen Ergebnissen signifikant höher als die übrigen Testmethoden (4,34 %); weniger als o,3 % der Normalverteilung liegen außerhalb des Intervalls $z = \pm 4,5$.

4. Aufschlüsselung der Testergebnisse nach Testart und Altersgruppen (Tab.6).

Aus Tab.6 sind folgende Werte der f.neg. Resultate ablesbar:

7,5 % (13 Teste) von 174 Hautproben aller Modi außer der Prick-Methode der Altersgruppe I sind falsch negativ.

6,4 % (7o Teste) von 1o94 Hautproben der Prick-Methode in den Gruppen II/III sind falsch negativ.

11,9 % (24 Teste) von 2o1 Hautproben der Prick-Methode in der Gruppe I sind falsch negativ.

Danach weist die Altersgruppe I der Prick-Teste einen höheren Anteil falsch negativer Ergebnisse als die anderen Testmodi in dieser Altersklasse und auch einen höheren Anteil als die Prick-Methode in den anderen Altersklassen auf; die Differenz zwischen der Prick-Altersgruppe I und den Altersgruppen II/III ist mit $z = \pm 2,88$ ($\hat{=} p < o,5$) signifikant.

		r.pos.	r.neg.	pos.	f.pos.	f.neg.	neg.
Ic(-)	I	5	6	6	o	5	28
	II	33	35	9	o	14	12o
	III	5	2	4	o	o	18
(+)	I	3	11	4	1	2	31
	II	4o	22	2o	1	6	114
	III	1	9	1	1	o	2o
Prick	I	8	29	5	1	24	134
	II	42	92	2o	8	66	64o
	III	1o	27	5	o	4	18o
Scratch	I	1	o	o	o	2	4
	II	1	8	o	1	3	34
	III	o	o	o	o	o	3
Ep(24)	I	2	1	2	o	o	1o
	II	14	11	1o	1	8	76
	III	5	2	2	o	o	17
(48)	I	4	13	2	o	4	27
	II	52	32	31	3	13	269
	III	29	24	14	o	4	91

Tab.6
Aufschlüsselung der Testergebnisse nach Testart und Altersgruppen (I, II und III).

5. Aufgliederung der Testergebnisse nach Medikament und Testart (Tab.7).

Die Übersicht der Tab.7 zeigt:

Das bereits aufgezeigte Charakteristikum der Prick-Methode, viele falsch negative Reaktionen zu erbringen, findet besonderen Niederschlag bei den Medikamentengruppen Pen G/K, "andere Antibiotika", Insuline, Lokalanaesthetika vom Typ der Anilide und Aminophenazon. Keine f.neg. Reaktionen der Prick-Methode sind dagegen bei PPL zu konstatieren: Hier wären 3-4 f.neg. Ergebnisse zu erwarten, wenn die Rate an f.neg. Reaktionen als Ausdruck des Penicillin-Teststoffes gleichhoch aus-

Sulfonamide		r.pos.	r.neg.	pos.	f.pos.	f.neg.	neg.
	Ic(-)	o	o	o	o	o	o
	(+)	o	o	o	o	o	o
	Prick	o	3	o	1	o	32
	Scratch	o	o	o	o	o	1
	Ep(24)	1	o	o	o	o	6
	(48)	2	2	o	o	o	12
PPL	Ic(-)	3	3	1	o	o	13
	(+)	o	2	o	o	o	14
	Prick	4	1	o	o	o	15
	Scratch	o	o	o	o	o	1
	Ep(24)	o	o	o	o	o	o
	(48)	o	o	o	o	o	o
Pen G/K	Ic(-)	13	18	5	o	1o	7o
	(+)	9	15	3	1	8	63
	Prick	5	26	3	1	35	11o
	Scratch	o	1	o	o	2	2
	Ep(24)	o	5	o	o	5	13
	(48)	1	2	1	o	1	13
Tetrac.	Ic(-)	1	2	5	o	o	5
	(+)	o	1	4	o	o	5
	Prick	o	8	3	o	3	2o
	Scratch	o	o	o	o	o	o
	Ep(24)	o	3	o	o	o	5
	(48)	o	1	o	o	o	9
Neomyc.	Ic(-)	o	o	o	o	o	1
	(+)	o	o	o	o	o	1
	Prick	o	o	o	o	o	5
	Scratch	o	o	o	o	o	o
	Ep(24)	o	1	o	o	o	2
	(48)	6	1	3	1	1	22
and.Antib.	Ic(-)	3	3	1	o	5	5
	(+)	2	4	1	o	o	9
	Prick	o	5	o	o	8	25
	Scratch	o	o	o	o	o	o
	Ep(24)	o	o	o	o	2	8
	(48)	3	2	o	o	o	17
Insulin	Ic(-)	5	4	1	o	o	21
	(+)	18	1	4	1	o	18
	Prick	5	1	1	o	8	56
	Scratch	o	o	o	o	o	o
	Ep(24)	o	o	o	o	o	o
	(48)	o	o	o	o	o	5
and.O.pr.	Ic(-)	4	1	o	o	1	3
	(+)	3	1	2	o	o	9
	Prick	4	13	3	6	o	43
	Scratch	1	1	o	o	o	o
	Ep(24)	2	1	o	o	o	5
	(48)	4	19	4	o	4	7o

		r.pos.	r.neg.	pos.	f.pos.	f.neg.	neg.
Anilide	Ic(-)	3	2	2	o	2	7
	(+)	6	1o	1	1	o	19
	Prick	2	11	1	o	9	29
	Scratch	o	o	o	o	o	o
	Ep(24)	o	o	o	o	o	3
	(48)	o	o	o	o	2	12
p-Aminob.sre	Ic(-)	2	3	1	o	o	11
	(+)	2	4	2	o	o	17
	Prick	2	4	o	o	3	37
	Scratch	o	1	o	o	o	1
	Ep(24)	o	1	o	o	o	7
	(48)	3	3	1	o	o	18
"p-Gruppe"	Ic(-)	1	o	1	o	1	6
	(+)	1	o	3	o	o	4
	Prick	3	7	o	o	4	29
	Scratch	o	o	o	o	o	1
	Ep(24)	1	2	o	o	o	7
	(48)	17	3	2	o	2	15
Acetylsal.	Ic(-)	o	o	o	o	o	o
	(+)	o	o	o	o	o	o
	Prick	1	4	1	o	o	36
	Scratch	o	1	o	o	o	3
	Ep(24)	o	o	o	o	o	3
	(48)	o	o	1	o	o	1
Pr.m.Codein	Ic(-)	o	o	o	o	o	o
	(+)	o	o	2	o	o	o
	Prick	15	3	9	o	2	17
	Scratch	o	o	o	1	o	1
	Ep(24)	o	o	o	o	o	2
	(48)	o	o	o	o	1	4
Phenacetin	Ic(-)	o	o	o	o	o	o
	(+)	o	o	o	o	o	o
	Prick	o	2	o	o	o	25
	Scratch	o	o	o	o	o	o
	Ep(24)	o	o	o	o	o	o
	(48)	o	o	o	o	o	1
Aminophenaz.	Ic(-)	o	o	o	o	o	1
	(+)	o	o	o	o	o	1
	Prick	5	5	5	o	8	82
	Scratch	1	1	o	o	2	13
	Ep(24)	1	o	1	o	o	4
	(48)	1	o	1	o	3	13
Barbit.	Ic(-)	1	o	o	o	o	1
	(+)	o	o	o	o	o	o
	Prick	3	6	o	o	2	66
	Scratch	o	o	o	o	o	1
	Ep(24)	o	o	1	o	o	3
	(48)	o	2	o	o	o	1

		r.pos.	r.neg.	pos.	f.pos.	f.neg.	neg.
Jodpr.	Ic(-)	o	o	o	o	o	o
	(+)	1	o	o	o	o	o
	Prick	o	2	o	o	1	7
	Scratch	o	o	o	o	o	2
	Ep(24)	2	o	5	o	o	7
	(48(	9	3	8	o	2	2o
Phenoth.	Ic(-)	1	o	o	o	o	o
	(+)	o	o	o	o	o	o
	Prick	o	o	1	o	2	21
	Scratch	o	1	o	o	o	o
	Ep(24)	o	o	2	o	o	3
	(48)	2	4	3	o	o	6
nicht gr.	Ic(-) 1	6	7	2	o	o	12
	(+)	2	4	3	o	o	15
	Prick	11	47	3	1	9	299
	Scratch	o	2	o	o	1	15
	Ep(24)	14	1	5	1	1	25
	(48)	37	27	23	2	5	148

Tab.7
Aufgliederung der Testergebnisse nach dem geprüften Medikament und nach der Testart; dabei wurden Geschlechter, Diagnosen und Altersgruppen zusammengefaßt.

fiele wie bei der Verwendung von Pen G/K,nämlich 19,4 %.

Die Intracutan-Probe zeigt bei der Verwendung von Pen G/K eine kleinere Anzahl falsch negativer Reaktionen (18 von 215), dies entspricht 8,4 %. Die analoge Zahl von drei f.neg. Ergebnissen (von 36) liegt bei PPL jedoch auch nicht vor.

Da es sich bei den zugrunde liegenden Diagnosefällen ("Pen-Allergie") um Verdachts- und nicht um gesicherte Fälle handelt, läßt die absolute Höhe eines niedrigen Prozentsatzes z.B. r.pos./r.neg. Ergebnisse nicht den Schluß auf Mangel an Spezifität einer Methode zu; es hat nur die sich aus Vergleichen ergebende Differenz Aussagekraft.

Wenn aber an Penicillin-Hauttesten bei Verwendung von Pen G bzw. K 13,8 ± 4,6 % (61 von 441 Testen) falsch negativ ausfallen, bei Verwendung von PPL in 57 Fällen jedoch o,o % falsch negative Ergebnisse zu verzeichnen sind, bedeutet dies einen signifikanten Spezifitätsunterschied der verwendeten Testmaterialien zugunsten von PPL. (Die Zahl falsch positiver Reaktionen spielt eine viel geringere Rolle als die der falsch negativen Ergebnisse: Pen G/K f.pos. zu o,45 %; PPL f.pos. zu o,o %).

- Das Verlässlichkeitsintervall von ± 4,6 für den ange-

führten 13,8 %-Wert entspricht der Forderung für ein 99,5 %-Niveau der Verlässlichkeit; der nach der Formel

$$s_p = \sqrt{\frac{p(100-p)}{n}}$$

errechnete s-Wert von 1,64 wurde dazu mit z = 2,81 multipliziert.

Erwartungsgemäß gut schneiden hinsichtlich der Aufklärungsquote die Gruppen Insulin und "andere Organpräparate ab: Es handelt sich um Medikamente proteinogener Natur und damit um Vollantigene.

6. Verteilung der Testergebnisse auf die Diagnosefälle.

	Ekzem	ac.Urtic.	chron.Urtic.	Exanth.	Serumkrh/-schock
r.p.	96	26	10	64	28
r.n.	96)25,1%	22)19,1%	7)13%	78)16,1%	14)27,3%
p.	49	9	12	28	10
f.p.	2	2	1	5	0
f.n.	20=2,6%	14=5,6%	6=4,6%	77=8,7%	21=13,6%
n.	502	178	95	629	81
	765	251	131	881	154
	=28,3%	=9,3%	=4,9%	=32,6%	=5,7% der Gesamttestzahl

Tab.8
Verteilung der Testergebnisse auf die Diagnosefälle (ohne die Sammelgruppe "sonstige Diagnosen).

Die r.pos./r.neg.-Werte der Rubrik "ac. Urtic." liegen mit 19,1 % significant niedriger als die Vergleichszahl 25,1 % der Ekzeme (z=1,96; 5%-Niveau) und 27,1 % der Sparte Serumkrh. bzw. Serumschock (anaphylakt. Schock). Die niedrigste Summe r.pos./r.neg. Ergebnisse finden wir mit 13 % bei der chronischen Urticaria; hier spielen möglicherweise diejenigen Testfälle mit herein, bei denen aufgrund der unklaren Aetiologie der Erkrankung auch bei geringem Verdacht eine Medikamenten-Allergie ausgeschlossen oder aufgespürt werden soll.

Den besten, niedrigsten f.neg.-Wert weisen die Ekzeme auf:

2,6 % liegen auf dem 5 %-Niveau (z=2,32) signifikant niedriger als die 5,6% der acuten Urticaria. Die f.neg.-Prozentdifferenz zwischen 2,6 der Ekzeme und 46 der chronischen Urticaria (f.neg. R.) ist nicht signifikant. Der z-Wert für die Differenz von 8,7 %, den f.neg.-Ergebnissen der Exantheme, zu 13,6 % f.neg.-Ergebnissen der Serumkrh. bzw. des anaphylakt. Schocks liegt mit 1,94 knapp unter der Signifikanzschwelle von 5 %.

7. Anteil der r.pos./pos. Reaktionen in den mit "pl.v." gekennzeichneten Testfällen.

715 Hautproben wurden an Patienten vorgenommen, die auf mehrere Substanzen positive Hautproben-Reaktionen zeigten. 21,24 % dieser Hautproben fielen r.pos. und pos. aus, das sind signifikant (z=4,78) mehr Reaktionen als in der Gesamtuntersuchung(14.43 %). Es ist zu vermuten, daß in der Rubrik "pos." Reaktionen der Tab. 3 eine Reihe nicht erkannter f.pos. Reaktionen enthalten ist.

8. Anteil der r.pos./pos. Reaktionen und der f.neg. Reaktionen bei den Testen mit Kombinationspräparaten.

Bei 738 Hautproben war der Teststoff ein Kombinationspräparat. Die Quote der r.pos./pos. Reaktionen betrug 22,66 % und lag signifikant höher als die Vergleichszahl aus der Gesamtuntersuchung (14,43 %).

Die Zahl der f.neg. Prüfungsergebnisse hatte mit 5,29 % fast die gleiche Höhe wie der Vergleichswert 5,74 % der Gesamtuntersuchung (Tab.3).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Ein Einfluß des Geschlechts der Patienten auf die Ergebnisse der Testreaktionen besteht nicht.
2. Das Alter der Patienten bewirkte im vorliegenden Testmaterial keine signifikante Differenz der Testergebnisse. Es sei jedoch betont, daß die Anzahl der getesteten Kinder im Alter unter 12 Jahren und der alten Menschen über 72 Jahre sehr klein war.

3. Die richtig positiven und richtig negativen Testergebnisse sind zusammengezählt und als "Aufklärungsquote" bezeichnet worden; am höchsten liegt danach der Intracutan-Test, gefolgt vom Epicutan-, Scratch- und zuletzt vom Prick-Test mit dem niedrigsten Wert.
4. Die Prick-Methode hat darüberhinaus den höchsten Anteil an falsch negativen Ergebnissen mit einem Gipfel in der Altersklasse I (bis 24jährige Patienten); besonders hoch liegt der Wert f.neg. Reaktionen bei der Verwendung von Penicillin G unK als Testmaterial.
5. Bei Verwendung des Eiweißkonjugates Penicilloyl-Polylysin (PPL) ist in keinem Fall ein f.neg. Wert beobachtet worden.
6. Ekzeme und Serumkrh. (bzw. anaphylakt. Schock) zeigen bei der Aufgliederung nach Diagnosen die höchsten Aufklärungsquoten (r.pos./r.neg.-Reaktionen),die niedrigste sieht man bei der chronischen Urticaria.
   Ekzeme weisen auch die niedrigsten f.neg.-Werte auf - im Gegensatz zu den Fällen von Serumkrankh./anaph. Schock mit den anteilig höchsten f.neg. Ergebnissen.
7. Aufgrund des hohen Anteils r.pos./pos. Reaktionen bei Patienten, die auf mehrere verschiedene Substanzen positive Hautproben zeigten, liegt die Vermutung nahe, daß hinter den als pos. rubrizierten Reaktionen (die also nicht eindeutig als richtig oder falsch pos. klassifiziert werden konnten) sich nicht wenige falsch pos. Werte verbergen.
8. Testreaktionen, bei denen Kombinationspräparate als Teststoff verwendet wurden, fielen zu einem höheren Teil pos. aus als in der Gesamtuntersuchung. - Die Zahl f.neg. Reaktionen hat fast dieselbe Höhe wie der Vergleichswert der Gesamtuntersuchung.

XII. Nachdem sich die vorliegende Arbeit mit der allergischen Methodik und Indikation der Hautproben, den Grundlagen der Haut-Testreaktionen, den allergischen Manifestationen von Arzneimitteln und der Auswertung durchgeführter Hautteste beschäftigt hat, wird nun ein Ausblick über andere klinische Methoden und Laboratoriumsverfahren zur Diagnose der Arzneimittel-Allergie gegeben.

Proteinogene Medikamente erbringen wegen ihrer Eigenschaft als Vollantigen eine relativ aussagekräftige Reaktion. Frühzeitig wurden deshalb die Hautteste modifiziert, um auch von Arzneimitteln mit Haptencharakter günstigere, schlüssigere Testresultate zu erlangen.

Das gilt auch für den von PRAUSNITZ-KÜSTNER angegebenen Übertragungsversuch: Die Autoren injizierten Allergiker-Serum in die Haut des gesunden Probanden, um eine spezifische Reaktion durch eine weitere 24 Stunden später erfolgende Injektion - diesmal mit dem spezifischen Antigen - in dieselbe Hautstelle zu erreichen. Abgesehen davon, daß in der Praxis meist der willige gesunde Proband fehlt, haftet diesem Vorgehen der Nachteil aller Übertragungsversuche an: Die gleichzeitige Inokulation etwa einer Serumhepatitis oder einer Lues kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden (KÄMMERER/MICHEL, BREHM, HOIGNÉ).

Probater ist die sog. Schienung in vitro. Dabei wird ein aus inkubiertem Serum-Antigen-Gemisch (SCHWARZ, DAMASHEK, COLMES) stammendes an Eiweiß konjugiertes Antigen benutzt. Bei der Testung von Salicylaten, Barbituraten, Sulfonamiden, Antibiotika u.a. können so gelegentlich positive Hautreaktionen erzielt werden (FUCHS).

Die Serum-Schienung in vitro nach RAJKA bindet die medikamentösen Allergene an Gammaglobuline.

Eine in-vitro-Schienung kann auch mit dem PRAUSNITZ/KÜSTNER-Verfahren kombiniert werden.

LEFTWICH gab eine entsprechende Schienung in vivo an: Nach vorheriger Antigen-Zufuhr wird das Serum eines gesunden Probanden am Allergiker geprüft. In geeigneten Fällen soll es so gelingen, eine Sensibilisierung gegen Sekundärallergene nachzuweisen (GRONEMEYER).

Eine Verbindung von in-vivo-Schienung und PRAUSNITZ/KÜSTNER-verfahren wurde von KENEDY folgendermaßen versucht: Ein gesunder Proband wird nach vorheriger oraler Antigen-Zufuhr mit Allergiker-Serum getestet.

KÖNIGSTEIN und URBACH erzeugten bei ihrem Probanden zunächst mittels Hautprobe eine normale Reaktion. Auf dieser Stelle befestigten sie ein Canthariden-Pflaster, erzeugten so eine Blase und injizierten deren Inhalt (o,o5 ccm) einer gesunden Versuchsperson intracutan (SYLLA).

Generell sollten jedoch Testverfahren, bei denen Serum von Zweitpersonen übertragen werden muß, wegen der besonders mit der Übertragung verbundenen Infektionsgefahr nicht angewendet werden.

Das Schwergewicht der Allergen-Diagnostik sollte vielmehr auf die Anwendung brauchbarer und verlässlicher in-vitro-Methoden gelegt werden. Als solche wurden in den letzten Jahren der Lymphozytenkultur-Test (HEITMANN), der Basophilen-Degranulations-Test (SHELLEY) sowie die nephelometrische Untersuchung (HOIGNÉ) herausgestellt. Allen diesen Methoden gemeinsam allerdings ist eine ziemliche laboratoriumsmässige Aufwendigkeit (FUCHS), die die Verwendung der genannten Methoden zunächst in der Routine noch nicht erlaubt. Außerdem haftet diesen Methoden allen noch eine zu große Fehlerbreite an, so daß ihre Verwendung in der Praxis gegenüber den sonstigen diagnostischen Möglichkeiten noch keine echten Vorteile zu bieten scheint.

Das Wesen der genannten in-vitro-Teste besteht in Folgendem:

Die Lymphozytenkultur als Allergen-Test.

"In Kulturen von Lymphozyten des menschlichen Blutes kommt es nicht nur in Gegenwart von Phythaemagglutinin zum Auftreten gewisser blasten-ähnlicher Zellen und zu erhöhter Mitose-Tätigkeit, sondern ein fast ähnlicher Befund wird auch dann erhoben, wenn immunologisch kompetente Lymphozyten von sensibilisierten Personen in Gegenwart des spezifischen Allergens kultiviert werden. Nach Kenntnis dieser Zusammenhänge wurde die Methode eines "in-vitro-Allergie-Testes" entwickelt" (HEITMANN).

Klinische Erfahrungen sammelten u.a. HALPERN/LAGRUE/AMACHE : Das Testverfahren zeige sowohl beim Sofort- wie auch beim Spät-Typ brauchbare Ergebnisse.

basophilen-Reaktion.

Beim direkten Basophilen-Test werden basophile Leukozyten des Patienten in vitro dem Verdachts-Allergen ausgesetzt, fixiert, und nach dem morphologischen Zustand bewertet. Eine überwiegende Degranulation der Basophilen gilt als positives Ergebnis(SHELLEY/JUHLIEN). Nachteil der Methode ist die Abhängigkeit von Zahl und Zustand der basophilen Leukozyten des Patienten (RAAB).

Beim indirekten Basophilen-Test werden bei gleichbleibendem Prinzip basophile Zellen von Tieren (Kaninchen) verwendet. Technische Vorteile erleichtern die Reihenuntersuchung (SHELLEY), der Aussagewert des Tests scheint jedoch geringer zu sein, da art- oder zumindest individuen-fremde Testzellen benutzt werden (RAAB).

STÜTTGEN gibt ferner zu bedenken, daß eine derartige Degranulation keineswegs eine Spezifität der Antigen-Antikörper-Reaktion sei.

Der Nephelometrie-Test (HOIGNÉ).

Dabei wird die Trübungsveränderung des Serums ausgenutzt, die bei den gegen gewisse Medikamente allergischen Patienten unter Zugabe von ansteigenden und zu gleichen Teilen mit Polystyrol-Sulfat gemischten Konzentrationen derselben auftreten können. Die Auswertung der resultierenden Ergebnis-Kurve zeigt in positiven Fällen eine charakteristische Stufe oder Abflachung. Die Komplexität des Verfahrens schränkt seine Anwendungsbreite stark ein (OEHLING und SANCHEZ-CUENZA).

Was RAAB über die Basophilen-Reaktion äußerte, gilt vorerst durchweg für alle praktizierten Laboratoriumsverfahren: Wohl kann deren Ergebnissen eine gewisse orientierende Bedeutung zugebilligt werden, an eine aufwendige Routine-Untersuchung zur Durchtestung suspektiver Arzneimittel-Allergene müssen jedoch generell höhere Anforderungen gestellt werden.

Zusammenfassung

Neben der zielgerichteten Eigen- und Familienanamnese, dem oft wichtigsten Baustein bei der Diagnostik einer Arzneimittel-Allergie, werden der Karenz- und Expositionsversuch, Hautproben (Epicutan-, Scratch-, Prick- und Intracutan-Test) und Laboratoriumsverfahren zur Testung suspektiver Arzneimittel-Allergene durchgeführt.

Maßgeblichen Einfluß auf die Reaktion eines Hauttests, seine Aussagekraft bzw. seine mögliche Fehlinterpretation haben folgende Faktoren: Die toxische und die parallergische Reaktion, die Dauer bzw. der Status der Sensibilisierung z.Zt der Testung und deren Latenzzeit, die Idiodisposition (Konstitution) des Probanden, die Eintrittspforte der Allergene, die Lage des "Schockorgans", die Hapten-Natur der Allergene, die "Valenz" des sensibilisierten Patienten. Er ist abhängig von der Aus- und der allergologischen Potenz der Teststoffe, von der Wahl des Applikationsortes, vom Einfluß der z.Zt. des Versuchs auf den Organismus einwirkenden Medikamenten sowie vom Alter des Probanden.

Die Zusammenstellung häufig vorkommender Medikamente bringt einen Überblick über die Schwere und Art der von ihnen induzierten allergischen Intoleranz-Reaktionen.

Ergebnisse der eigenen Untersuchungen: Ein Einfluß des Geschlechts und des Alters der Probanden auf die Testreaktionen kann an dem vorliegenden Testmaterial nicht abgelesen werden. Die höchste Aufklärungsrate (richtig positive und richtig negative Werte) liegt beim Intracutan-Test, gefolgt vom Epicutan-, Scratch- und zuletzt dem Prick-Test. Die Prick-Methode hat darüberhinaus den höchsten Anteil an falsch negativen Ergebnissen mit einem Gipfel in der Altersklasse I (bei bis zu 24 jährigen Patienten).

Bei Verwendung des Eiweißkonjugates PPL (Penicilloyl-Polylysin) zur Feststellung einer Penicillin-Allergie ist in keinem Fall ein falsch negatives Ergebnis beobachtet worden. Ekzeme und Serumkrankheit bzw. Zustände des anaphylaktischen Schocks zeigen die

höchste Aufklärungsrate, Ekzeme die niedrigsten falsch negativen Werte. Der hohe Anteil r.pos./pos. Reaktionen bei polyvalent allergisch reagierenden Patienten läßt hinter den als "pos." rubrizierten Testergebnissen (die also nicht näher als richtig oder falsch positiv klassifiziert werden konnten) nicht wenige falsch positive Werte vermuten.

Aussagekräftigere Ergebnisse werden von in-vitro-Methoden erhofft, deren Routineanwendung z.Zt. jedoch noch problematisch erscheint.

Literaturverzeichnis

BÄTGE:
Toxisches Exanthem nach Dolviran-Suppositorien
Vereinigung Württembergischer Dermatologen
4. Sitzung 1.Dez.1956 in Tübingen
Zbl. f. Haut- u. Geschl.Krh. 97:32o (1957)

BANDMANN,H-J:
Die Kontaktallergie durch Arzneimittel
Pharmzeut. Zeitung 111:147o-79 (1966)

Kontaktekzem und Ekzematogen
Münchn. Med. Wschr. 1o9:1572-8o (1967)

Sensibilitätsprüfung auf Penicillinunverträglichkeit
in der Praxis?
Dt. Med. Wschr. 89/II:1446 (1964)

/DOHN,W:
Die Epicutantestung
J.F. Bergmann München 1967

BERCOVEC,O/LINDEMAYR,W:
Spezifität und Wert von epicutanen und cutanen
Tests bei allergischen Erkrankungen
Dermatolog. Wschr. 143:323-33 (1961)

van der BIJL,B,J,F:
Studies on the technique of skin testing in allergy
Stanfert Kroese N.V. Leiden 196o

BINDER,E:
Das iatrogene Kontaktekzem
Ärztl. Wschr. 7:355 (1952)

BLUM,G/de WECK,A.L:
Penicillin-Allergie: Häufigkeit, immunologischer
Mechanismus und diagnostische Möglichkeiten
Die Med. Welt 1965:924-28

BOONEN,W/van WAVEREN HOGERVORST,J.W:
Hypersensitivity to antibiotics
Dermatologica 128:394-4oo (1964)

BRAUN,W:
Epicutantest
in: Praktische Allergie-Diagnostik
Hsg: WERNER,M/RUPPERT,V
G.Thieme Stuttgart 1968

BRAUN-FALCO,O/GEISSLER,H:
Zur Epidermolysis acuta combustiformis
Die Med. Welt 34:1737-42 (1962)

BREHM,G: Diagnostik der Intoleranzen gegenüber Penicillin
und anderen Antibiotika
Med. Klinik 61/II:118o-84 (1966)

BURCKHARDT,W:
Die Häufigkeit der Penicillinüberempfindlichkeit
bei den Patienten der Städtischen Poliklinik Zürich
in den Jahren 1951-1962
Dermatologica 125:3o5-o8 (1962)

Kontaktekzem durch Hydrocortison
Hautarzt 1o:42-43 (1959)

BUDD,A/PARKER,C.W/NORDEN,C.W:
Evaluation of intradermal skin tests
in penicillinhypersensitivity
J. of the Americ. Med. Association 19o:2o3-o5 (1964)

CARRIÉ,C/WÄHMANN,R:
Über die Abhängigkeit des Ausfalls epicutaner Hautprüfungen von Lokalisation und Zustand des Ekzems
Derm. Wschr. 112:237-46 (1941)

CAVALLI-SFORZA,L:
Biometrie
Grundzüge biologischer medizinischer Statistik
G.Fischer Stuttgart 1969

CHODOSH,R:
Beitrag zur Frage: Multiple-Sklerose-Aetiologie u. Amalgam
Schw. Monatsschrift f. Zahnheilkunde 76:143-51 (1966)

DOHN,W:
Kontaktallergien gegen Antibiotika
Literaturübersicht
Hautarzt 11:433-4o (196o)

EBERHARTINGER,CHR:
Nachweis einer Kontakt-Allergie
Wiener Klin. Wschr. 76:568 (1964)

/EBNER,H/KLOTZ,L:
Beitrag zur Kenntnis der Chromat-Kontaktallergie
3. Mitteilung
Berufsdermatosen 16:147-61 (1968)

ENGELHARDT,A.W:
Das allergische Kontaktekzem und seine Bedeutung
für Praxis und Klinik
Münchn. Med. Wschr. 1o2:1849-58 (196o)

EPSTEIN,S:
Dermal contact dermatitis from Neomycin
Ann. Allergy 16:268 (1958)

Contact dermatitis from Neomycin due to
dermal delayed (tuberculine-type) sensitivity
Dermatologica 113:191 (1956)

/WENZEL,F.J:
Cross-sensitivity to various "mycins"
Arch. derm. 86:183 (1962)

ERDMANN,G:
Allergie-Probleme im Kindesalter
in: Allergie- und Asthmaforschung
Hsg: FINDEISEN,H/KLEINSORGE et al.
Bd. 3
Joh. Ambr. Barth Leipzig 1961

Besonderheiten der allergologischen Diagnostik
im Kindesalter
in: Praktische Allergie-Diagnostik
HSG: WERNER,M/RUPPERT,V
G. Thieme Stuttgart 1968

FELLNER,M-J/BAER,R.L:
Allergic cutaneous reactions to Penicillin
and their mechanism
Dermatologica: 135:362-68 (1967)

Cutaneous reactions to drugs
The Med. Clinics of North America 49:7o9-24 (1965)

FILIPP,G:
Die Immunologie, Klinik und Therapie der Penicillinallergie
Med. Welt 1968:2763-73

FINDEISEN,G.R:
Klinik und Prophylaxe der Arzneimittelallergie
Berliner Ges. f. Klin. Med. 11.X.196o
Münchn. Med. Wschr. 1o3:336 (1961)

FISHER,A.A:
Systemic eccemateous "contact-type" dermatitis medicamentosa
Ann. Allergy 24:4o6-2o (1966)

FUCHS,E:
Allergien
Münchn. Med. Wschr. 1o5:648-56 (1963)

Die Nachweismethoden allergischer Arzneimittelreaktionen
und ihre klinische Brauchbarkeit
Allergie und Asthma 14: 196-99 (1968)

Spezifische Provokationsproben am Manifestationsorgan
in: Praktische Allergie-Diagnostik
Hsg: WERNER,M/RUPPERT,V
G. Thieme Stuttgart 1968

GEISSLER,H:
Zur Diagnostik und Behandlung von Inhalationsallergien
Hess. Ärzteblatt 24:Heft 11 (1963)

GOERZ,G/IPPEN,H/MEIERS,H-G:
Sulfonamid-Überempfindlichkeit
Dt. Med. Wschr. 89/II:13o1-o3 (1964)

GRONEMEYER,W:
Arzneimittelallergie, einschließlich Serumkrankheit
in: Lehrbuch der klinischen Allergie
Hsg: HANSEN,K/WERNER,M
G. Thieme Stuttgart 1967

Intracutaner Allergentest (Intracutanprobe)
in: Praktische Allergie-Diagnostik
Hsg: WERNER,M/RUPPERT,V
G. Thieme Stuttgart 1968

Kritische Stellungnahme zu den diagnostischen Methoden bei allergischen Krankheiten
Arch. f. klin. u. exper. Derm. 213:381-97 (1961)

GÜNTHER,O/STÜTTGEN,G:
Was bedeutet Allergie?
Dt. Med. Wschr. 93: 1867-68 (1968)

GYNES,V/BENES,G/HANISCH,J/FÖDO,V:
Die Nebenwirkungen von Lokalanaesthetika in der Zahn- und Augenheilkunde unter besonderer Berücksichtigung der Anamnese
Fogorv. Szle 61:133 (1968)
zit. n. Zbl. f. ZMK-Heilk. 51:376 (1968)

HALPERN/KY/LAGRUE/AMACHE:
Le test de Transformation lymphoblastique en allergie
Allergie und Asthma 14: 45-51 (1968)

HANAUER,A:
Gruppensensibilisierungen gegenüber Anaesthetika, Chemotherapeutika und Antibiotika
Dt. Med. Wschr. 8o:1175-77 (1955)

HANSEN,K:
Exposition
in: Allergie
Hsg: HANSEN,K
G. Thieme Stuttgart 1957

Klinische Diagnostik bei allergischen Krankheiten
ebenda

HARTL,W:
Arzneimittelallergische Immunreaktionen
Dt. Med. Wschr. 91/II:1498-1501 (1966)

HAUSTEIN,U-F:
Fixes Arznei-Exanthem unter dem klinischen Bild eines Erythema exsudativum multiforme magnum
Allergie und Asthma 11:245-5o (1965)

HEITMANN,H-J:
Vereinfachte Methodik der Lymphozytenkultur als Allergie-Test
Hautarzt 18:449-61 (1967)

HENRYSSON,ST / HASELOFF,O.W / HOFMANN,H.J:
Kleines Lehrbuch der Statistik
Walter de Gruyter u. Co Berlin 196o

HERZBERG,J.J:
Allgemeine Therapie der Haut einschließlich der Diät-Th.
Kap. Novocain
in: Handb. f. Haut- u. Geschl.krh.
J. JADASSOHN
Hsg: A. MARCHIONINI
5. Bd. I. Teil, Bdteil A
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

HOIGNÉ:
Arzneimittel-Allergien
Huber Bern-Stuttgart 1965

HOSEN,H:
Provocative nasal tests for diagnosis
of inhalant allergies;
correlations with skin tests and clinical symptoms
Ann. Allergy 23:497 (1965)

IPPEN,H:
Ungewöhnliche Arzneimittelreaktionen
Allergiker- und Asthmatikerbund e.V.
Jahresbericht 1968 145-152

Index Pharmacorum
G. Thieme Stuttgart 1968

KÄMMERER / MICHEL:
Allergische Diathese und allergische Krankheiten
3. Auflage
J.F. Bergmann München 1956

KAISER,L / STORCK,H:
Über Penicillinallergie bei Patienten der
Dermatologischen Klinik Zürich
Dermatologica 125: 302-04 (1962)

KELLER,W:
Zur Theorie der Tuberculinreaktion
Kolloquium über die Allergie bei Tuberkulose
Allergie und Asthma 7:63 (1961)

KIMMIG,J:
Allergische und toxische Nebenwirkungen der mod. Therapie
Bericht; 67. Tagung d, Dt. Ges. f. Inn. Med.
in Wiesbaden vom 1o. - 13.IV. 1961
Münchn. Med. Wschr. 1o3:993 (1961)

KLIGMAN,A-M:
The SLS provocative patch test
in allergic contact sensitization
J. of Investig. Derm. 46:573-83 (1966)

KRESBACH,H / GRABNER,K:
Untersuchungen zur Ätiopathogenese der Kontaktekzeme
3. Mitteilung
Berufsdermatosen 17:66-82 (1969)

v. KRESS,H:
Nebenwirkungen von Arzneimitteln
Münchn. Med. Wschr. 11o:19o5-12 (1968)

KUSCHINSKY,G / LÜLLMANN,H:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme Stuttgart 1964

LENDLE,L / WEIGMANN,R:
Pharmakologie
in: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Hsg: HÄUPL,K / MEYER,W / SCHUCHARDT,K
Urban und Schwarzenberg München-Berlin 1955

LETTERER,E:
Abgrenzung des allergischen und toxischen Geschehens
in morphologischer und funktioneller Sicht
Arch. f. klin. u. exper. Derm. 213:277-97 (1961)

LeuBNER,H:
Enzyme als Antigene
Allergie und Asthma 9:39 (1963)

LEWIS,T / GRANT,R.T:
Heart 13:219 (1926)

LINDEMAYR,W:
Arzneiexantheme
in: Dermatologie und Venerologie
Hsg: GOTTRON,H.A / SCHÖNFELD,W
Bd. III/1
G. Thieme Stuttgart 1959

LÜCKERATH,I / STEIGLEDER,G.K:
Drei Zwischenfälle nach Intracutantestung mit
Penicilloyl-Polylysin
Hautarzt 18:183-85 (1967)

Nachweis von Allergien gegen Arzneien durch Hautteste
in: Praktische Allergie-Diagnostik
Hsg: WERNER,M / RUPPERT,V
G. Thieme Stuttgart 1968

LUGER,A:
Moderne Antibiotika und ihre Bedeutung
für die dermatologische Lokalbehandlung
Zschr. Haut- u. Geschl. krh. 43:9o5-24 (1968)

MACHER,E:
Allergisches Kontaktekzem und Immuntoleranz
Hautarzt 2o:145-5o (1969)

Mayr,J:
Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut
G. Fischer Jena 195o

MEYER-ROHN,J:
Die Antibiotika
in: Handb. d. Haut- u. Geschl.Krh.
Hsg: MARCHIONINI,A
Bd 5/I bdteil B
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

MICHEL,H:
Der Konstitutionsbegriff in der Allergie
in: Allergie und Immunitätsforschung
Hsg: LETTRER,E / GRONEMEYER,W
Schattauer Stuttgart 1965

Überempfindlichkeitserscheinungen gegen
Arzneimittel und moderne Industriestoffe
aus der Sicht des Immunologen
Ärztl. Fortbildung 16:12-18 (1966)

Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikatioen
für Hauttestungen
in: Praktische Allergie-Diagnostik
Hsg: WERNER,M / RUPPERT,V
G. Thieme Stuttgart 1968

MIESCHER,G:
Abgrenzung des allergischen und toxischen Geschehens
in morphologischer und funktioneller Sicht
Arch. f. klin. u. exper. Derm 213:297 (1961)

MORO,E / KELLER,W:
Tuberculine Hautallergie nach intracutaner Simultan-
prüfung von Tuberculin und Kuhpockenlymphe
Dt. Med. Wschr. 51:1015 (1925)

OEHLING,A / SANCHEZ-CUENZA,J.M:
Erfahrungen mit der Zweistufenmethode nach HOIGNé
zur Diagnostik von Arzneimittelallergien
Sonderdruck Urban u. Schwarzenberg 1968
München-Berlin-Wien

PASCHOUD,J.M:
Externe Kontaktallergene I.-III. Teil
Hautarzt 18: 97-101 (1967)
145-149
193-197

PETERS,G.A / HENDERSON,L.L / PRICKMANN,L.E:
Anaphylactic reactions to Penicillin:
Case reports with certain immunologic obsevations
Ann. Allergy 15:135 (1957)

PIRILÄ,V / KAJANNE,H:
Über die Neomycinüberempfindlichkeit mit besonderer
Berücksichtigung der sich anschließenden Gruppenallergie
Hautarzt 13:261-64 (1962)

/ ROUHUNKOSKI,S:
On cross-sensitization between Neomycin,
Bacitracin, Kanamycin and Framycetin
Dermatologica 121: 335-342 (1960)

/ WALLENIUS,T:
Über die ekzematöse Sensibilisierung gegen Neomycin
und Bacitracin
Hautarzt 8:518 (1957)

RAAB,W:
Basophilen- und Mastzellreaktionen
in der Diagnostik von Arzneimittelallergien
in: Diagnose von Arzneimittelallergien
Hsg: RAAB,W / KLEINSORGE,H
Urban u. Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1968

Grundlagen der Arzneimittelallergien
ebenda

Zur Frage der Neomycin-Allergie
6. Internat. Congress of Allergology
Montreal, Canada 5.XI.67
Intern. Congress Series 144
Excerpta Medica Foundation
Amsterdam - New York - London et al.

RAJKA,E:
Allgemeine Diagnostik der allergischen Krankheiten
in: Allergie und allergische Erkrankungen Bd I
Hsg: RAJKA,E
Akadémiai Kiadó Budapest 1959

Hautentzündungen vom gemischten, d.h. von Früh- u. Spättyp
in: Allergie und allergische Erkrankungen Bd II
Hsg: RAJKA,E
Akadémiai Kiadó Budapest 1959

RAJKA,G:
Über Lidocain-Allergie
Allergie und Asthma 7:237-4o (1961)

/ SKOG,E:
Asthma bronchiale infolge Lidocain-Allergie
Allergie und Asthma 9:144-47 (1963)

REDMOND,A.P / LEVINE ,B.B:
The relationship between direct immediate skin tests
and passive transfer tests in men
J. of Allergy (St. Louis) 39:51-56 (1967)

RESNIK,S.S / SHELLEY,W.B:
Penicillin hypersensitivity:
Detection by basophil response to challenge
J. of investigat. Derm. 45:269-74 (1965)

RIETSCHEL,L:
Zur Bewertung der Epicutantestung bei Kontaktekzemen
Zschr. Haut- u. Geschl. Krh. 4o:311 (1966)

ROST,G.A:
Allergie und Praxis
Springer Berlin-Göttingen- Heidelberg 195o

ROTH,W.G:
Berufsdermatosen 17:1o7-15 (1969)

RUPPERT,V:
Pricktest-Besonderheiten der Allergiediagnostik
in der ärztlichen Praxis
in: Praktische Allergie-Diagnostik
Hsg: WERNER,M / RUPPERT,V
G. Thieme Stuttgart 1968

SCARPA,C:
Subject: Penicillinanaphylaxis
Contact Dermatitis Newsletters No.2 July 1967

SCHIJATSCHKY,M:
Lebensbedrohende Zwischenfälle in der zahnärztliche Praxis
Die Quintessenz Berlin 1967

SCHIMPF,A:
Die diagnostische Bedeutung epidermaler Testungen
Münchn. Med. Wschr. 1o6:2o81-85 (1964)

SCHLEINZER,R:
Die Beeinflussung der Antigen-Antikörper-Reaktion
des Menschen durch verschiedene Organsubstrate
Acta allergica 7:168-85 (1954)

Schliephake,E:
Die Bedeutung der Milz im endokrinen System
Mat. Med. Nordmark XII/1o 196o

SCHNEIDER,W:
Kontakt-Allergie
Landarzt 42:1523-28 (1966)

Zur Durchführung und Beurteilung von Hauttests
Landarzt 4o:1365-71 (1964)

SCHUCHARDT,K:
Die lokale Anaesthesie
in: Die Zahn-,Mund- und Kieferheilkunde Bd III/1
Hsg: HÄUPL / MEYER / SCHUCHARDT
Urban u. Schwarzenberg München-Berlin 1955

SCHUERMANN,H:
Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen
in: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Hsg: HÄUPL / MEYER / SCHUCHARDT
Urban u. Schwarzenberg München-Berlin 1955

/ GREITHER,H / HORNSTEIN,O:
Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen
3. Aufl.
Urban u. Schwarzenberg München-Berlin 1966

SCHULZ,K.H:
Allergische Hautreaktionen und Arzneimittelgruppen
Arch. klin. exper. Derm. 219:277-95 (1964)

Chemische Struktur und allergene Wirkung
in: Berufsdermatosen, Monographien Bd 4
Hsg: SCHÖLZKE,K.H
Editio Cantor K.G. Aulendorf i. Württ. 1962

/ SCHÖPF,E:
Der Lymphozytentransformationstest
in der Diagnostik der Arzneimittelallergien
in: Diagnose von Arzneimittelallergien
Hsg: RAAB,W / KLEINSORGE,H
Urban u. Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1968

SCHWANK,R / JIRÁSEK,L:
Kontaktallergie gegen Chloramphenicol
Hautarzt 14:1,24

SHELLEY,W.B:
New serological test for allergy in man
Nature 195:1181 (1962)

/ JUHLIN,L:
A new test for detecting anaphylactic sensitivity:
The basophil reaction
Nature (London) 191:1056 (1961)

SHERMAN,W.B:
Skin tests for drug allergy
clinical pharmacology and therapeutics 4:701-03 (1963)

Hypersensitivity - mecanism and menagement
Saunders Comp. Philadelphia-London-Toronto 1968

SIDI,E / HINCKY,M / LONGUEVILLE,R:
Cross-sensitization between Neomycin and Streptomycin
J. Invest. Derm 30:225-31 (1958)

SPIER,H.W:
in: Dermatologie und Venerologie Bd III/1
Hsg: GOTTRON / SCHÖNFELD
G. Thieme Stuttgart 1959

/ SIXT,I:
Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ausfalls
der Ekzem-Läppchenproben von der Hornschichtdicke
Hautarzt 6:152-59 (1955)

SPIESSL,B:
Allgemeine Komplikationen bei der Schmerzausschaltung
in der zahnärztlichen Praxis
Oesterr. Zschr. f. Stomatologie 63:2-14 (1966)

SPRENG,M:
Allergie und Zahnmedizin
in: Allergie und Asthmaforschung Bd 2
Hsg: FINDEISEN / KLEINSORGE et al
Joh. Ambr. Barth Leipzig 1959

STORCK,H:
Ekzemreaktion durch Inhalation des Allergens
Dermatologica 108:411-15 (1954)

Das experimentelle Ekzem
in: Entzündliche Dermatosen I 113-227
Hsg: MIESCHER / STORCK
Das Handb. der Haut- u. Geschl. Krh. J.JADASSOHN
Ergänzungswerk
Hsg: A. MARCHIONINI
Bd II/1
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

STÜTTGEN,G:
Immunologische Grundlagen allergischer Dermatosen
Münchn. Med. Wschr. 109:1565-72 (1967)

SYLLA,A:
Allergie
in: Lehrbuch der Inn. Med. Bd II
Hsg: SUNDERMANN,A
Fischer Jena 1961

TAUGNER,M / SCHÜTZ,R:
Berufsekzem und iatrogen Neomycinsensibilisierung
Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 12:422-24 (1966)

TELEKY,L:
Gewerbliche Vergiftungen
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
zit. n. SCHUERMANN / GREITHER / HORNSTEIN

THIERS,H:
Manuel d'allergologie
Masson u. Cie Paris 1964

TUFT,L:
Clinical allergy
sec. edition
Lea a. Febiger Philadelphia 1949

URBACH,E / GOTTLIEB,P.M:
Allergy
sec. edition
Grune a. Stratton New York 1946

WALDMAN,H!B / BINKLEY,G:
Lidocain Hypersensitivity: Report of Case
J. of Am. Dent. Ass. 74:747-49 (1967)

WALTHER,H:
Toxikodermien
Literaturübersicht und Mitteilung eigener Beobachtungen
Hautarzt 11:241-45 u. 289-92 (1960)

de WECK,A.L:
Bemerkungen zur Arbeit "Drei Zwischenfälle nach
Intracutantestung mit Penicilloyl-Polylysin" von
LÜCKERATH,I. und STEIGLEDER,G.K. (d. Z. 18:183-85 (1967)
Hautarzt 18:468-69 (1967)

WEIRICH,E.G:
Toxikosen und Toxikodermien durch Antipyrinderivate
Hautarzt 8:145-54 (1957)

WERNER,M:
Diagnostische Bedeutung und klinische
Interpretation der Hautproben
in: Praktische Allergie-Diagnostik
Hsg: WERNER,M / RUPPERT,V
G. Thieme Stuttgart 1968

Einführung in die Allergie-Diagnostik
ebenda

Gibt es Strophantin-Allergien?
Dt. Med. Wschr. 88/I:1157 (1963)

Klinische Diagnostik bei allergischen Krankheiten
in: Lehrbuch der klinischen Allergie
Hsg: HANSEN,K / WERNER,M
G. Thieme Stuttgart 1968

WISSLER,H:
Arzneimittelallergie im Kindesalter
Tägl. Praxis 4:273-8o (1963)

ZELGER,J:
Über Arzneimittel-Exantheme
Med. Klinik 11:451-53 (1959)

Lebenslauf

Ich, Gerd Reinhard Pfirrmann, wurde als drittes von vier Kindern des Dr. Dr. Adolf Pfirrmann und seiner Ehefrau Ortrud, geb. Deuß, am 7.VII.1942 in Greifswald / Pommern geboren.

Ostern 46 ging meine Mutter mit uns Kindern nach Grebenstein b. Kassel. Im Nov. 49 kehrte mein Vater aus russischer Kriegsgefangenschaft zurück, von 52-61 besuchte ich das Staatl. Alt- und Neusprachl. Gymnasium in Ludwigshafen / Rh.

Im Mai 61 immatrikulierte ich mich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, wechselte im Herbst 64 nach Marburg und schloß das Studium der Zahnheilkunde mit dem Staatsexamen ab.

Vom 1.I.67 an war ich, später als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle, an der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Marburg tätig. Vom 7.I.7o bis 3o.VI.71 währte meine Wehrpflicht bei der Bundes-Marine.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Altmann, Bauereisen, Bommer, Briegleb, Cleve, Deicher, Delbrück, Dölle, Gedigk, Hahn, Haunfelder, Hennis, Hering, Heuser, Hünig, Janke, Klingmüller, Korb, Kottmeyer, Krause, Kulenkampff, Kuschke, Lang, Mann, Marx, Müller, Naujoks, Neubert, Pantke, Peiper, Pfütz, Pohl, Rodeck, Roedig, Schautz, Scheer, Schiebler, Schiff, Schlampp, Schmeißner, Schmid, Schmidt, Schröder, Schröer, Siegert, Siess, Specht, Staib, Thiele, Turba, Wüstenfeld.

Herrn Dr. H. Geißler danke ich sehr für die Überlassung des Themas, für Anregungen, Unterstützung und für die Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Prof. Dr. H. C. Friederich danke ich für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. Dr. H. Heuser danke ich für die Übernahme des Correferates.